

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рецевмо, 40 мг, капсулы.

Рецевмо, 80 мг, капсулы.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: селперкатиниб.

Рецевмо, 40 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 40 мг селперкатиниба.

Рецевмо, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 80 мг селперкатиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы.

Рецевмо, 40 мг, капсулы

Серые непрозрачные капсулы с нанесенными черными чернилами надписями «Lilly», «3977» и «40 mg»

Рецевмо, 80 мг, капсулы

Голубые непрозрачные капсулы с нанесенными черными чернилами надписями «Lilly», «2980» и «80 mg»

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Рецевмо показан к применению у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше с:

- распространенным или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (МРЦЖ) с наличием мутаций в гене *RET*, нуждающихся в системной терапии;
- распространенным или метастатическим раком щитовидной железы (РЩЖ) с наличием слияния гена *RET*, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом (при использовании терапии радиоактивным йодом), нуждающихся в системной терапии.

Препарат Рецевмо показан к применению у взрослых с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием слияния гена *RET*, ранее не получавших терапию ингибиторами *RET*.

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Рецевмо может проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

### *Анализ протоонкогена RET*

До начала терапии препаратом Рецевмо следует подтвердить наличие мутации в гене RET (МРЦЖ) или слияния (РЦЖ и НМЛР).

### Режим дозирования

Рекомендуемая доза Рецевмо с учетом массы тела:

- при массе тела менее 50 кг: по 120 мг два раза в день
- при массе тела 50 кг или более: по 160 мг два раза в день.

Терапию препаратом Рецевмо следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

В случае одновременного применения с мощным ингибитором изофермента СYP3A текущую дозу селперкатиниба следует уменьшить на 50%. В случае прекращения применения ингибитора изофермента СYP3A дозу селперкатиниба следует увеличить (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора) до дозы, применявшейся до начала приема ингибитора.

### *Пропуск дозы, возникновение рвоты*

При возникновении рвоты или пропуске дозы следует принять очередную запланированную дозу препарата в обычное время; не следует принимать дополнительную дозу препарата.

### *Коррекция дозы*

При развитии нежелательных реакций может потребоваться приостановка приема препарата и/или снижение его дозы. Указания по коррекции дозы Рецевмо приведены в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы Рецевмо при развитии нежелательных реакций с учетом массы тела**

| Коррекция дозы                    | Взрослые и подростки с массой тела $\geq 50$ кг | Взрослые и подростки с массой тела $< 50$ кг |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Начальная доза</b>             | 160 мг внутрь два раза в день                   | 120 мг внутрь два раза в день                |
| <b>Снижение дозы на 1 уровень</b> | 120 мг внутрь два раза в день                   | 80 мг внутрь два раза в день                 |
| <b>Снижение дозы на 2 уровня</b>  | 80 мг внутрь два раза в день                    | 40 мг внутрь два раза в день                 |
| <b>Снижение дозы на 3 уровня</b>  | 40 мг внутрь два раза в день                    | Не применимо                                 |

Следует полностью отменить прием препарата, если пациент не переносит дозу 40 мг селперкатиниба внутрь два раза в день.

**Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы при развитии нежелательных реакций**

| Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) |                     | Коррекция дозы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышение показателей АЛТ или АСТ         | 3 или 4 степень     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Временно отменить прием препарата до разрешения токсичности до исходного уровня (см. разделы 4.4 и 4.8). Возобновить терапию в дозе, сниженной на 2 уровня.</li> <li>Если по прошествии не менее 2 недель селперкатиниб хорошо переносится без повторного повышения показателя АЛТ или АСТ, следует увеличить дозу препарата на 1 уровень.</li> <li>Если селперкатиниб хорошо переносится без повторного развития НЛР на протяжении как минимум 4 недель, следует увеличить дозу препарата до применявшейся перед повышением уровня АСТ или АЛТ 3 или 4 степени.</li> <li>Приём препарата следует отменить при повторном повышении показателей АЛТ или АСТ до 3-4 степени на фоне коррекции дозы.</li> </ul>                                                                        |
| Гиперчувствительность                     | Все степени тяжести | <ul style="list-style-type: none"> <li>Временно отменить прием препарата до разрешения токсичности и начать прием кортикостероидов в дозе 1 мг/кг (см. разделы 4.4 и 4.8). Возобновить прием селперкатиниба в дозе 40 мг два раза в день, продолжая лечение кортикостероидами. При повторном развитии гиперчувствительности прием селперкатиниба следует отменить.</li> <li>Если по прошествии не менее 7 дней селперкатиниб хорошо переносится без повторного развития гиперчувствительности, следует постепенно увеличивать дозу селперкатиниба на 1 уровень каждую неделю, пока не будет достигнута доза, применявшаяся до развития проявлений гиперчувствительности. Дозу кортикостероидов следует постепенно уменьшать при хорошей переносимости селперкатиниба в конечной дозе в течение не менее 7 дней.</li> </ul> |
| Удлинение интервала QT                    | 3 степень           | <ul style="list-style-type: none"> <li>При удлинении интервала QT с коррективкой по формуле Фредерика (QTcF) свыше 500 мс временно отменить прием препарата до тех пор, пока QTcF не достигнет уровня &lt; 470 мс или не вернется к исходным значениям (см.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                 | раздел 4.4).<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Возобновить терапию селперкатинибом в сниженной на 1 уровень дозе.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                      | 4 степень       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Полностью отменить прием селперкатиниба, если удлинение интервала QT не поддается контролю после двух снижений дозы препарата или при наличии у пациента признаков или симптомов серьезной аритмии.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
| Артериальная гипертензия                             | 3 степень       | <ul style="list-style-type: none"> <li>До начала лечения селперкатинибом необходимо удостовериться в контролируемости артериального давления у пациента.</li> <li>Прием селперкатиниба следует приостановить при развитии клинически значимой гипертензии до достижения ее контроля при помощи гипотензивной терапии. При наличии клинических показаний прием препарата возобновляют в сниженной на 1 уровень дозе (см. разделы 4.4 и 4.8).</li> </ul> |
|                                                      | 4 степень       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прием селперкатиниба следует полностью отменить, если клинически значимая гипертензия не поддается контролю.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Геморрагические явления                              | 3 степень       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прием селперкатиниба следует приостановить до возврата к исходному состоянию. Возобновляют прием в уменьшенной дозе.</li> <li>Если явления 3 степени повторяются после коррекции дозы, прием селперкатиниба следует прекратить.</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
|                                                      | 4 степень       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прием селперкатиниба следует полностью прекратить.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) /пневмонит | 2 степень       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прием селперкатиниба следует приостановить до разрешения токсичности</li> <li>Возобновляют прием в уменьшенной дозе.</li> <li>Следует прекратить прием селперкатиниба при рецидиве ИЗЛ/пневмонита.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   |
|                                                      | 3 или 4 степень | <ul style="list-style-type: none"> <li>Следует прекратить прием селперкатиниба</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Другие нежелательные реакции                         | 3 или 4 степень | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прием селперкатиниба следует приостановить до восстановления исходного состояния. Возобновляют прием в уменьшенной дозе.</li> <li>Если явления 4 степени повторяются после коррекции дозы, прием селперкатиниба следует прекратить.</li> </ul>                                                                                                                                                                  |

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется (см. раздел 5.2).

В целом между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодыми пациентами не отмечалось различий в отношении нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, и эффективности селперкатиниба. Данные по применению селперкатиниба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Отсутствуют данные по применению препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с нарушением функции печени. Для пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд – Пью) коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд – Пью) следует принимать селперкатиниб в дозе 80 мг два раза в день (см. раздел 5.2).

### Дети

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность Рецевмо у детей в возрасте до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

### Способ применения

Рецевмо предназначен для приема внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком (не следует открывать, измельчать или разжевывать капсулу перед проглатыванием), можно принимать независимо от приема пищи.

Препарат следует принимать примерно в одно и то же время каждый день.

При одновременном применении с ингибитором протонной помпы, Рецевмо следует принимать вместе с едой (см. раздел 4.5).

Рецевмо следует принимать за 2 часа до или спустя 10 часов после приема блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов (см. раздел 4.5).

### **4.3. Противопоказания**

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

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

#### Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) /пневмонит

Сообщалось о тяжелых, угрожающих жизни или смертельных случаях ИЗЛ/пневмонита у

пациентов, получавших селперкатиниб (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление лёгочных симптомов ИЗЛ/пневмонита у пациентов. Прием селперкатиниба следует отменить, а пациентов следует немедленно обследовать на ИЗЛ, если у них наблюдаются острые или ухудшающиеся респираторные симптомы, которые могут указывать на ИЗЛ (например, одышка, кашель и лихорадка), и лечить в соответствии с медицинскими показаниями. В зависимости от тяжести ИЗЛ/пневмонита прием селперкатиниба следует приостановить, уменьшить дозу или полностью отменить (см. раздел 4.2).

#### Повышение показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ)/ аспартатаминотрансферазы (АСТ)

Сообщалось о случаях повышения показателей АЛТ и АСТ  $\geq 3$  степени тяжести у пациентов, получавших селперкатиниб (см. раздел 4.8). Уровень АЛТ и АСТ следует контролировать до начала терапии селперкатинибом, а также каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения, ежемесячно на протяжении последующих 3 месяцев терапии или с иной частотой по клиническим показаниям. В зависимости от степени повышения показателей АЛТ или АСТ может потребоваться коррекция дозы селперкатиниба (см. раздел 4.2).

#### Артериальная гипертензия

Сообщалось о случаях развития артериальной гипертензии у пациентов, получавших селперкатиниб (см. раздел 4.8). Необходимо удостовериться в контролируемости артериального давления у пациентов до начала лечения селперкатинибом, отслеживать его уровень в ходе терапии, а также при необходимости проводить лечение с помощью стандартной гипотензивной терапии. В зависимости от степени повышения артериального давления может потребоваться коррекция дозы селперкатиниба (см. раздел 4.2). Прием селперкатиниба следует полностью отменить, если клинически значимая артериальная гипертензия не поддается контролю при помощи гипотензивной терапии.

#### Удлинение интервала QT

Сообщалось о случаях удлинения интервала QT у пациентов, получавших селперкатиниб (см. раздел 5.1). Селперкатиниб следует применять с осторожностью у пациентов с такими состояниями, как врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, а также другими клиническими состояниями, предрасполагающими к развитию аритмий. До начала лечения селперкатинибом длительность интервала QTcF должна составлять  $\leq 470$  мс, а показатели электролитов сыворотки крови должны быть в пределах нормы. У всех пациентов следует контролировать показатели электрокардиограммы (ЭКГ) и концентрацию электролитов сыворотки крови через 1 неделю после начала лечения селперкатинибом, не реже одного раза в месяц на протяжении первых 6 месяцев терапии или с иной частотой по клиническим показаниям с учетом факторов риска, включая диарею, рвоту и/или тошноту. До начала лечения селперкатинибом и в ходе терапии следует корректировать гипокалиемию, гипомagneмию и гипокальциемию. У пациентов, нуждающихся в применении сопутствующих лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, следует чаще проводить мониторинг интервала QT с помощью ЭКГ. Может потребоваться приостановка терапии селперкатинибом или коррекция его дозы (см. раздел 4.2).

### Гипотиреоз

Сообщалось о гипотиреозе у пациентов, получавших селперкатиниб (см. раздел 4.8). Всем пациентам рекомендуется проводить лабораторную оценку функции щитовидной железы. Пациентов с уже имеющимся гипотиреозом до начала лечения селперкатинибом следует лечить в соответствии со стандартной медицинской практикой. Во время лечения селперкатинибом следует тщательно наблюдать за появлением признаков и симптомов дисфункции щитовидной железы у пациента. На протяжении всего лечения селперкатинибом следует периодически проверять функцию щитовидной железы. Пациентов, у которых развивается дисфункция щитовидной железы, следует лечить в соответствии со стандартной медицинской практикой, однако у пациентов может быть недостаточный ответ на заместительную терапию левотироксином (Т4), поскольку селперкатиниб может ингибировать превращение левотироксина в трийодтиронин (Т3), и может потребоваться добавление лиотиронина (см. раздел 4.5).

### Мощные индукторы изофермента CYP3A4

Следует избегать сопутствующего применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 в связи с риском снижения эффективности селперкатиниба (см. раздел 4.5).

### Женщины с детородным потенциалом/ Контрацепция у женщин и мужчин

Женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные средства контрацепции во время лечения селперкатинибом и в течение как минимум одной недели после приема последней дозы препарата. Мужчины, половые партнерши которых обладают детородным потенциалом, должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения селперкатинибом и в течение как минимум одной недели после приема последней дозы препарата (см. раздел 4.6).

### Фертильность

Согласно доклиническим данным по безопасности, лечение препаратом Рецевмо может нарушать фертильность у мужчин и женщин (см. разделы 4.6 и 5.3). До начала лечения мужчины и женщины должны проконсультироваться о сохранении фертильности со специалистами.

### Гиперчувствительность

Сообщалось о случаях развития гиперчувствительности у пациентов, получавших селперкатиниб, при этом большинство таких явлений наблюдалось у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), ранее получавших препараты анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапии (см. раздел 4.8).

Признаки и симптомы гиперчувствительности включали лихорадку, сыпь и артралгию или миалгию с сопутствующим снижением уровня тромбоцитов или повышением уровня аминотрансфераз.

При развитии гиперчувствительности следует временно отменить прием селперкатиниба и начать терапию кортикостероидами. В зависимости от степени тяжести реакций гиперчувствительности может потребоваться коррекция дозы селперкатиниба (см. раздел 4.2). Лечение кортикостероидами следует продолжать до тех пор, пока доза селперкатиниба не достигнет изначального уровня, после чего дозировку



кортикостероидов следует постепенно уменьшать. При повторном развитии гиперчувствительности прием селперкатиниба следует полностью отменить.

#### Геморрагические явления

Сообщалось о случаях развития серьезных геморрагических явлений, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших селперкатиниб (см. раздел 4.8).

Прием селперкатиниба следует полностью отменить при развитии угрожающих жизни или рецидивирующих тяжелых геморрагических явлений (см. раздел 4.2).

#### Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Наблюдались случаи СЛО у пациентов, получавших селперкатиниб. Факторы риска для СЛО включают высокую опухолевую нагрузку, хроническую почечную недостаточность в анамнезе, олигурию, обезвоживание, гипотензию и кислую реакцию мочи. Такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением и получать терапию в соответствии с клиническими показаниями, а также следует рассмотреть соответствующую профилактику, включая гидратацию.

#### Эпифизеолиз головки бедренной кости у пациентов детского возраста.

Сообщалось об эпифизеолизе головки бедренной кости у детей (<18 лет), получавших селперкатиниб (см. раздел 4.8). Пациентов следует наблюдать на предмет симптомов, указывающих на эпифизеолиз головки бедренной кости, и проводить терапевтическую и хирургическую терапию.

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

#### Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику селперкатиниба

Метаболизм селперкатиниба осуществляется с помощью изофермента CYP3A4. Следовательно, лекарственные препараты, способные влиять на активность изофермента CYP3A4, могут изменять фармакокинетику селперкатиниба.

В условиях *in vitro* селперкатиниб является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein), однако, данные транспортеры, по всей видимости, не ограничивают абсорбцию селперкатиниба при его пероральном приеме, учитывая, что биодоступность перорально назначаемого препарата составляет 73%, а повышение его экспозиции при совместном применении с ингибитором Р-gp рифампицином является минимальным (увеличение концентрации AUC<sub>0-24</sub> и C<sub>max</sub> селперкатиниба на 6,5 и 19%, соответственно).

#### *Лекарственные средства, способные повышать концентрацию селперкатиниба в плазме крови*

При однократном приеме селперкатиниба в дозе 160 мг совместно с итраконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A, было отмечено увеличение концентрации C<sub>max</sub> и AUC селперкатиниба на 30% и 130%, соответственно, в сравнении с применением селперкатиниба в режиме монотерапии. При необходимости одновременного применения селперкатиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A и/или Р-gp, в том числе с кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, саквинавиром, кларитромицином, позаконазолом и нефазодоном, дозу селперкатиниба следует снизить



(см. раздел 4.2).

*Лекарственные средства, способные снижать концентрацию селперкатиниба в плазме крови*

Одновременный прием селперкатиниба с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, приводил к снижению концентрации AUC и  $C_{\max}$  селперкатиниба примерно на 87% и 70%, соответственно, в сравнении с применением селперкатиниба в режиме монотерапии, в связи с чем следует избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4, в том числе карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифабутина, рифампицина и зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*).

Влияние селперкатиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов (увеличение концентрации в плазме крови)

*Чувствительные субстраты изофермента CYP2C8*

Селперкатиниб увеличивал концентрацию  $C_{\max}$  и AUC репаглинида (субстрата изофермента CYP2C8) приблизительно на 91% и 188%, соответственно. Следовательно, следует избегать одновременного применения селперкатиниба с чувствительными субстратами изофермента CYP2C8 (такими как энзалутамид, паклитаксел, репаглинид, торасемид, сорафениб, росиглитазон, бупренорфин, селексиаг, дасабувир и монтелукаст).

*Чувствительные субстраты изофермента CYP3A4*

Селперкатиниб увеличивал концентрацию  $C_{\max}$  и AUC мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) приблизительно на 39% и 54%, соответственно. В связи с этим следует избегать одновременного применения селперкатиниба с чувствительными субстратами изофермента CYP3A4 (такими как аванафил, буспирон, дарифенацин, дарунавир, эбастин, ловастатин, мидазолам, саквинавир, симвастатин, варденафил).

Одновременное применение с лекарственными препаратами, влияющими на pH желудочного сока

Селперкатиниб обладает pH-зависимой растворимостью: при повышении pH растворимость препарата уменьшается. Не было отмечено клинически значимых различий в фармакокинетике селперкатиниба при его совместном применении с многократными суточными дозами ранитидина (блокатора гистаминовых  $H_2$ -рецепторов), применявшегося спустя 2 часа после приема селперкатиниба.

Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися ингибиторами протонной помпы

Одновременное применение селперкатиниба с многократными суточными дозами омепразола (ингибитора протонной помпы) снижало концентрацию  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{\max}$  селперкатиниба при его приеме натощак. Одновременное применение селперкатиниба с многократными суточными дозами омепразола незначительно изменяло концентрацию  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{\max}$  селперкатиниба при приеме Рецевмо во время еды.

#### Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися субстратами транспортеров

Селперкатиниб ингибирует почечный транспортер, белок множественной резистентности и выведения токсинов 1 (MATE1). В условиях *in vivo* может происходить взаимодействие селперкатиниба с клинически значимыми субстратами MATE1, такими как креатинин (см. раздел 5.2).

Селперкатиниб является ингибитором P-гр и BCRP в условиях *in vitro*. В условиях *in vivo* селперкатиниб увеличивал концентрацию  $C_{max}$  и AUC дабигатрана, субстрата P-гр, на 43% и 38%, соответственно. Следует проявлять осторожность при применении чувствительных субстратов P-гр (таких как фексофенадин, дабигатрана этексилат, колхицин, саксаглиптин) и особенно препаратов с узким терапевтическим индексом (таких как дигоксин) (см. раздел 5.2).

#### Снижение эффективности лекарственных средств при использовании селперкатиниба

Селперкатиниб может ингибировать дейодиназу D2 и тем самым уменьшать превращение левотироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Таким образом, у пациентов может быть недостаточный ответ на заместительную терапию левотироксином, и может потребоваться добавление лиотиронина (см. раздел 4.4).

#### Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

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

#### Женщины с детородным потенциалом/ Контрацепция у женщин и мужчин

Необходимо провести тест на беременность у женщин с детородным потенциалом перед началом терапии препаратом Рецевмо.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные средства контрацепции во время лечения селперкатинибом и в течение как минимум одной недели после приема последней дозы препарата. Мужчины, половые партнерши которых обладают детородным потенциалом, должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения селперкатинибом и в течение как минимум одной недели после приема последней дозы препарата.

#### Беременность

Данные о применении селперкатиниба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Рецевмо не рекомендуется принимать беременным женщинам и женщинам с детородным потенциалом, не использующим контрацепцию. При беременности препарат следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

### Лактация

Неизвестно, выделяется ли селперкатиниб в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Грудное вскармливание следует прекратить на время лечения препаратом Рецевмо и как минимум на одну неделю после его последнего приема.

### Фертильность

Данные о влиянии селперкатиниба на фертильность у человека отсутствуют. Согласно данным, полученным в исследованиях на животных, лечение препаратом Рецевмо может нарушать фертильность у мужчин и женщин (см. раздел 5.3). До начала лечения мужчины и женщины должны проконсультироваться о сохранении фертильности со специалистами.

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

Рецевмо может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам должно быть рекомендовано проявлять осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в случае возникновения утомляемости или головокружения в ходе применения препарата Рецевмо (см. раздел 4.8).

## **4.8. Нежелательные реакции**

### Резюме профиля безопасности

Частота нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших селперкатиниб, в открытом многоцентровом исследовании фазы 1/2 с увеличением дозы (LIBRETTO-001) и в двух открытых многоцентровых рандомизированных сравнительных исследованиях фазы 3 (LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531) обобщена. Наиболее частыми ( $\geq 1,0\%$ ) серьезными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) являются пневмония (5,3%), геморрагические явления (2,4%), боль в животе (2,1%), гипонатриемия (2,0%), диарея (1,5%), гиперчувствительность (1,4%), рвота (1,3%), повышение концентрации креатинина в крови (1,3%), лихорадка (1,3%), инфекции мочевыводящих путей (1,3%), повышение показателя АЛТ (1,0%) и повышение показателя АСТ (1,0%).

Случаи полной отмены препарата Рецевмо в связи с нежелательными реакциями, возникшими в ходе лечения, вне зависимости от причины их развития были зарегистрированы у 8,8% пациентов. Наиболее частыми НЛР, которые приводили к полной отмене препарата (у 3 или более пациентов), были повышение показателя АЛТ (0,7%), утомляемость (0,5%), повышение показателя АСТ (0,4%), повышение концентрации билирубина в крови (0,3%), пневмония (0,3%), тромбоцитопения (0,3%), геморрагические явления (0,3%) и гиперчувствительность (0,3%).

### Табличное резюме нежелательных реакций

Обобщенная частота и тяжесть НЛР, зарегистрированных у пациентов, получавших терапию селперкатинибом в исследованиях LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531 приведены в Таблице 3.

НЛР сгруппированы в соответствии с системно-органными классами медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA и частотой возникновения.

Частота НЛР определялась в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Медиана длительности терапии селперкатинибом составила 30,09 месяцев (исследование LIBRETTO-001), 16,7 месяцев (исследование LIBRETTO-431) и 14,9 месяцев (исследование LIBRETTO-531).

**Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших селперкатиниб в режиме монотерапии (N=1188)**

| Системно-органный класс                                                        | НЛР                                                          | Частота всех степеней | Частота степени $\geq 3$ |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                             | Инфекции мочевыводящих путей <sup>a</sup>                    | Очень часто           | Часто                    |
|                                                                                | Пневмония <sup>b</sup>                                       | Очень часто           | Часто                    |
| Нарушения со стороны <sup>c</sup> иммунной системы                             | Гиперчувствительность <sup>d</sup>                           | Часто                 | Часто                    |
| Эндокринные нарушения                                                          | Гипотиреоз                                                   | Очень часто           | -                        |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Снижение аппетита                                            | Очень часто           | Нечасто                  |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головная боль <sup>e</sup>                                   | Очень часто           | Часто                    |
|                                                                                | Головокружение <sup>f</sup>                                  | Очень часто           | Нечасто                  |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Удлинение интервала QT на электрокардиограмме <sup>g</sup>   | Очень часто           | Часто                    |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Артериальная гипертензия <sup>h</sup>                        | Очень часто           | Очень часто              |
|                                                                                | Геморрагические явления <sup>i</sup>                         | Очень часто           | Часто                    |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Интерстициальные заболевания лёгких / пневмонит <sup>j</sup> | Часто                 | Нечасто                  |
|                                                                                | Хилоторакс                                                   | Часто                 | Нечасто                  |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Диарея <sup>k</sup>                                          | Очень часто           | Часто                    |
|                                                                                | Сухость во рту <sup>l</sup>                                  | Очень часто           | Нечасто                  |
|                                                                                | Боль в животе <sup>m</sup>                                   | Очень часто           | Часто                    |
|                                                                                | Запор                                                        | Очень часто           | Нечасто                  |
|                                                                                | Тошнота                                                      | Очень часто           | Часто                    |
|                                                                                | Рвота <sup>n</sup>                                           | Очень часто           | Часто                    |
|                                                                                | Стоматит <sup>o</sup>                                        | Очень часто           | Нечасто                  |
|                                                                                | Хилёзный асцит <sup>p</sup>                                  | Часто                 | Нечасто                  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Сыпь <sup>q</sup>                                            | Очень часто           | Часто                    |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани                  | Эпифизеолиз головки бедренной кости <sup>r</sup>             | Часто                 | Часто                    |

| Системно-органный класс                                      | НЛР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Частота всех степеней                                                                                                                                                                                                                        | Частота степени $\geq 3$                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Эректильная дисфункция <sup>s</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Очень часто                                                                                                                                                                                                                                  | Нечасто                                                                                                                                                              |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                   | Отек <sup>t</sup><br>Утомляемость <sup>u</sup><br>Лихорадка                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто                                                                                                                                                                                                    | Часто<br>Часто<br>Нечасто                                                                                                                                            |
| Лабораторные и инструментальные данные <sup>v</sup>          | Повышение показателя АСТ<br>Повышение показателя АЛТ<br>Гипокальциемия<br>Лимфоцитопения<br>Лейкопения<br>Гипоальбуминемия<br>Повышение концентрации креатинина<br>Гипонатриемия<br>Повышение щелочной фосфатазы<br>Тромбоцитопения<br>Повышение концентрации общего билирубина<br>Нейтропения<br>Снижение гемоглобина<br>Гипомагниемия<br>Гипокалиемия | Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто<br>Очень часто | Очень часто<br>Очень часто<br>Часто<br>Очень часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Очень часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто<br>Часто |

<sup>a</sup> Инфекции мочевыводящих путей включают инфекцию мочевыводящих путей, цистит, уросепсис, инфекцию мочевыводящих путей, вызванную *Escherichia*, пиелонефрит, вызванный *Escherichia*, инфекцию почек, наличие нитритов в моче, пиелонефрит, уретрит, бактериальную инфекцию мочевыводящих путей и грибковую инфекцию мочеполовой системы.

<sup>b</sup> Пневмония включает пневмонию, легочную инфекцию, аспирационную пневмонию, эмпиему, лёгочную консолидацию, плевральную инфекцию, бактериальную пневмонию, стафилококковую пневмонию, атипичную пневмонию, абсцесс легкого, пневмоцистную пневмонию, пневмококковую пневмонию, респираторно-синцитиальную вирусную пневмонию, инфекционный плевральный выпот и вирусную пневмонию.

<sup>c</sup> Реакции гиперчувствительности характеризовались развитием макулопапулезной сыпи, появлению которой зачастую предшествовала лихорадка с сопутствующей артралгией/миалгией, при прохождении пациентом первого цикла лечения (как правило, промежуток между 7 и 21 днями).

<sup>d</sup> Гиперчувствительность включает гиперчувствительность к лекарственному препарату и гиперчувствительность.

<sup>e</sup> Головная боль включает головную боль, синусовую головную боль и головную боль напряжения.

<sup>f</sup> Головокружение включает головокружение, вертиго, предобморочное состояние и постуральное головокружение.

<sup>g</sup> Удлинение интервала QT на электрокардиограмме включает удлинение интервала QT на электрокардиограмме и нарушение интервала QT на электрокардиограмме.

<sup>h</sup> Артериальная гипертензия включает артериальную гипертензию и повышенное артериальное давление.

<sup>i</sup> Кровотечение включает носовое кровотечение, кровохарканье, ушиб, гематурию, ректальное кровотечение, вагинальное кровотечение, кровоизлияние в мозг, травматическую гематому, наличие крови в моче, конъюнктивальное кровотечение, экхимоз, кровотечение из десен, гематохезии, петехии, кровяные волдыри, спонтанные гематомы, гематомы брюшной стенки, анальное кровотечение, буллезную геморрагическую ангину, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, кровотечение из глаз, желудочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровотечение, подкожное кровотечение, геморроидальное кровотечение, печеночную гематому, внутрибрюшное кровотечение, кровотечение в полости рта, пищеводное кровотечение, тазовую гематому, периорбитальную гематому, периорбитальное кровотечение, фарингальное кровотечение, ушиб легкого, пурпуру, ретроперитонеальную гематому, кровоизлияние кожи, субарахноидальное кровотечение, кровотечение кишечного дивертикула, гематому

глаза, рвоту кровью, кровотечение, геморрагический инсульт, печеночное кровотечение, ларингеальное кровотечение, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, мелену, меноррагию, наличие скрытой крови, пост-процедурное кровотечение, постменопаузальное кровотечение, кровоизлияние в сетчатку, кровоизлияние в склеру, субдуральное кровоизлияние, травматический гемоторакс, опухолевое кровотечение, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, маточное кровотечение, гематому в месте прокола сосуда, гемартроз и гематому.

<sup>j</sup> Интерстициальные заболевания легких/ пневмонит включает интерстициальное заболевание лёгких, пневмонит, радиационную пневмонию, рестриктивную болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, альвеолит, бронхиолит, гангренозный пневмонит, лучевое поражение легких, кистозная болезнь легких, инфильтрацию лёгких, затемнение легких.

<sup>k</sup> Диарея включает диарею, анальное недержание, императивные позывы к дефекации, частые дефекации и гипермоторику желудочно-кишечного тракта.

<sup>l</sup> Сухость во рту включает сухость во рту и сухость слизистой оболочки.

<sup>m</sup> Боль в животе включает боль в животе, боль в верхней части живота, дискомфорт в животе, боль в нижней части живота и желудочно-кишечную боль.

<sup>n</sup> Рвота включает рвоту, позыв к рвоте и отрыжку

<sup>o</sup> Стоматит включает стоматит, изъязвления во рту, воспаление слизистой оболочки и образование пузырей на слизистой оболочке полости рта.

<sup>p</sup> Хилёзный асцит включает хилёзный асцит и асцит хилёзный (MedDRA LLTs)

<sup>q</sup> Сыпь включает сыпь, макулопапулезную сыпь, дерматит, шелушение кожи, макулярную сыпь, эритематозную сыпь, крапивницу, аллергический дерматит, эксфолиативную сыпь, папулезную сыпь, кореподобную сыпь, зудящую сыпь, везикулярную сыпь, сыпь в форме бабочки, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, пустулезную сыпь и кожные реакции

<sup>r</sup> Эпифизеолиз головки бедренной кости часто наблюдался (6,4%) у детей (<18 лет), получавших селперкатиниб (n=47).

<sup>s</sup> Эректильная дисфункция наблюдалась очень часто (12,4%) у пациентов мужского пола, получавших селперкатиниб в клинических испытаниях (n=986)

<sup>t</sup> Отек включает периферический отек, отек лица, периорбитальный отек, отечность лица, локализованный отек, периферический отек, генерализованный отек, отек век, отечность глаз, лимфедему, отек гениталий, отечность мошонки, ангионевротический отек, отек глаз, отек, отек мошонки, отек кожи, отечность, орбитальный отек, отечность яичек, вульвовагинальная отечность, орбитальный отек, отек половых органов, периорбитальный отек и отек век.

<sup>u</sup> Утомляемость включает утомляемость, астению и недомогание.

<sup>v</sup> На основании лабораторных исследований. Процентное отношение рассчитано на основе числа пациентов с исходным и как минимум одним последующим результатом в качестве знаменателя.

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Повышение показателя аминотрансфераз (АСТ/АЛТ)*

По данным лабораторных исследований повышение показателя АЛТ и АСТ было зарегистрировано у 59,4% и 61% пациентов, соответственно. Повышение показателя АЛТ и АСТ 3 или 4 степени было зарегистрировано у 14,1% и 9,5% пациентов, соответственно. В исследовании LIBRETTO-001 медиана времени до развития первого эпизода повышения уровня АСТ составила 4,7 недели (диапазон: 0,7–227,9), повышения уровня АЛТ – 4,4 недели (диапазон: 0,9–186,1). В исследовании LIBRETTO-431 медиана времени до развития первого эпизода повышения уровня АСТ составила 5,1 недель (диапазон: 0,7 – 88,1), повышения уровня АЛТ – 5,1 недель (диапазон: 0,7 – 110,9), в исследовании LIBRETTO-531 медиана времени до развития первого эпизода повышения уровня АСТ составила 6,1 недель (диапазон: 0,1 - 85,1), повышения уровня АЛТ – 6,1 недель (диапазон: 0,1 - 85,1).

При повышении показателя АЛТ или АСТ 3 или 4 степени рекомендуется коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2).

#### *Удлинение интервала QT*

По результатам изучения данных ЭКГ у 837 пациентов в исследовании LIBRETTO-001 максимальное значение интервала QTcF от исходного уровня > 500 мс было



зарегистрировано у 8,1% пациентов, а максимальное увеличение данного интервала более чем на 60 мс от исходного уровня — у 21,6% пациентов. У 156 пациентов в исследовании LIBRETTO-431, которым снимали ЭКГ, у 5,1% пациентов было максимальное значение QTcF после исходного уровня >500 мс, а у 16,7% пациентов было максимальное увеличение интервалов QTcF >60 мс по сравнению с исходным уровнем. У 191 пациента в исследовании LIBRETTO-531, при снятии ЭКГ, у 3,7% пациентов было максимальное значение QTcF после исходного уровня >500 мс, а у 17,8% пациентов было максимальное увеличение интервалов QTcF >60 мс по сравнению с исходным уровнем.

В исследованиях LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531 не было зарегистрировано случаев *полиморфной желудочковой тахикардии* («пируэтной тахикардии»), случаев степени  $\geq 3$  или клинически значимых аритмий, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или желудочкового трепетания, возникших на фоне лечения селперкатинибом. Сообщалось о летальных исходах в виде внезапной смерти и остановки сердца у пациентов со значительными заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Во всех исследованиях два пациента (0,2%) прекратили лечение селперкатинибом из-за удлинения интервала QT. Может потребоваться приостановка терапии препаратом Рецевмо или коррекция его дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### *Артериальная гипертензия*

У 837 пациентов в исследовании LIBRETTO-001, у которых имелись результаты измерения артериального давления, среднее максимальное повышение систолического давления по сравнению с исходным составило 32 мм рт. ст. (диапазон: -15; +100). Результаты для диастолического артериального давления были аналогичными, но увеличение было меньшим. В исследовании LIBRETTO-001 только у 10,3% пациентов во время лечения сохранялся исходный уровень, у 40,7% пациентов наблюдалось повышение до 1 степени, у 38,5% пациентов - до 2 степени, у 9,8% пациентов – до 3 степени. Возникшие во время лечения нежелательные явления артериальной гипертензии были зарегистрированы у 44,8% пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе (28,2% со степенью 3, 4) и у 41,7% пациентов без артериальной гипертензии в анамнезе (14,1% со степенью 3, 4).

У 154 пациентов в исследовании LIBRETTO-431, получавших селперкатиниб, у которых имелись результаты измерения артериального давления, у 23,4% пациентов, получавших селперкатиниб, сохранялся исходный уровень во время лечения, у 49,4% наблюдалось повышение до 1 степени, у 22,7% пациентов – до 2 степени, а у 3,3% - до 3 степени.

У 192 пациентов, получавших селперкатиниб, в исследовании LIBRETTO-531, у которых имелись результаты измерения артериального давления, у 20,8% пациентов сохранялся исходный уровень во время лечения, у 43,8% наблюдалось повышение до 1 степени, у 27,6% - до 2 степени, а у 6,8% - до 3 степени.

В целом у 19,8% пациентов в исследовании LIBRETTO-001, у 20,3% пациентов в исследовании LIBRETTO-431 и у 19,2% пациентов в исследовании LIBRETTO-531 была отмечена возникшая во время лечения артериальная гипертензия 3 степени (определяемая как максимальное систолическое артериальное давление выше 160 мм рт.ст.). Возникшая во время лечения артериальная гипертензия 4 степени тяжести была зарегистрирована у 0,1% пациентов в исследовании LIBRETTO-001, и ни одного случая в исследованиях LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531.

Двум пациентам (0,2%) полностью отменили терапию в связи с развитием артериальной гипертензии в исследовании LIBRETTO-001. Ни один пациент не прекратил лечение в

исследовании LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531. В случае развития артериальной гипертензии рекомендуется коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2). Прием селперкатиниба следует полностью отменить, если клинически значимая артериальная гипертензия не поддается контролю при помощи гипотензивной терапии (см. раздел 4.4).

#### *Гиперчувствительность*

Признаки и симптомы гиперчувствительности включали лихорадку, сыпь и артралгию или миалгию с сопутствующим снижением уровня тромбоцитов или повышением показателей аминотрансфераз.

В исследовании LIBRETTO-001 24,0% (201/837) пациентов, получавших селперкатиниб, ранее получали иммунотерапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами.

Гиперчувствительность была отмечена в общей сложности у 5,7% (48/837) пациентов, принимавших селперкатиниб, включая гиперчувствительность 3 степени у 1,9% (16/837) пациентов.

Из 48 пациентов с гиперчувствительностью 54,2 % (26/48) имели диагноз НМРЛ и ранее получали иммунотерапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами.

Гиперчувствительность 3 степени наблюдалась у 3,5% (7/201) пациентов, ранее получавших иммунотерапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами в исследовании LIBRETTO-001.

В исследовании LIBRETTO-001 медиана времени до развития гиперчувствительности составила 1,9 недели (диапазон — от 0,7 до 203,9 недели): 1,7 недели у пациентов, ранее получавших иммунотерапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами, и 4,4 недели у пациентов, ранее не получавших иммунотерапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами.

В исследование LIBRETTO-431 были включены пациенты с распространенным или метастатическим НМРЛ. Гиперчувствительность наблюдалась у 1,9% (3/158) пациентов, получавших селперкатиниб, включая гиперчувствительность 3 степени у 0,6% (1/158) пациентов. При комплексном анализе пациентов с НМРЛ, получавших селперкатиниб и ранее получавших терапию анти-PD-1/PD-L1 препаратами на основании исследований LIBRETTO-001 и LIBRETTO-431 (N=205), гиперчувствительность возникала у 16,6% пациентов, в том числе гиперчувствительность  $\geq 3$  степени у 5,9% пациентов.

В исследовании LIBRETTO-531 принимали участие пациенты с распространенным или метастатическим МРЦЖ. Гиперчувствительность 3 степени наблюдалась у 1 пациента (0,5% [1/193]), получавшего селперкатиниб.

Может потребоваться отмена терапии препаратом Рецевмо или коррекция его дозы (см. раздел 4.2).

#### *Геморрагические явления*

У 2,5% пациентов, получавших терапию селперкатинибом, были зарегистрированы геморрагические явления  $\geq 3$  степени в исследованиях LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531, в том числе в исследовании LIBRETTO-001 у 4 (0,5%) пациентов с летальными исходами (два случая кровоизлияния в головной мозг и по одному случаю кровотечения из трахеостомы и кровохарканья). В LIBRETTO-431 и LIBRETTO-531 не было зарегистрировано ни одного геморрагического явления с летальным исходом у пациентов, принимавших селперкатиниб. Медиана времени до развития составила 34,1 недели (диапазон: от 0,1 до 234,6 недели) в исследовании LIBRETTO-001, 16,8 недель (диапазон: от 1,1 до 94,1 недели) в исследовании LIBRETTO-431 и 10,7 недель (диапазон:

от 1,0 до 124,1) в исследовании LIBRETTO-531.

При развитии угрожающих жизни или рецидивирующих тяжелых геморрагических явлений прием селперкатиниба следует полностью отменить (см. раздел 4.2).

### Дети

В клиническом исследовании LIBRETTO-001 участвовало 3 пациента младше 18 лет (от 15 до 17 лет) с медуллярным раком щитовидной железы с мутацией в гене RET.

В клиническом исследовании LIBRETTO-121 участвовало 8 пациентов младше 18 лет (от 12 до 17 лет) с раком щитовидной железы со слиянием гена RET. В клиническом исследовании LIBRETTO-531 участвовал 1 пациент в возрасте 12 лет с медуллярным раком щитовидной железы с мутацией в гене RET. Сообщалось о случаях эпифизеолиза головки бедренной кости у пациентов < 18 лет, получавших селперкатиниб (см. раздел 4.4). Безопасность селперкатиниба не была определена у детей младше 18 лет.

### Прочие особые популяции

#### *Пациенты пожилого возраста*

Среди пациентов, получавших селперкатиниб, 24,7% были в возрасте  $\geq 65$ –74 года, 8,6% — в возрасте 75–84 года и 1,0% — в возрасте  $\geq 85$  лет в исследовании LIBRETTO-001, в исследовании LIBRETTO-431 26,6% пациентов, получавших селперкатиниб, были в возрасте  $\geq 65$ –74 года, 9,5% - в возрасте 75–84 года и 1,3% - в возрасте  $\geq 85$  лет.. В исследовании LIBRETTO-531 20,2% пациентов, получавших селперкатиниб, были в возрасте  $\geq 65$ –74 года, 5,2% - в возрасте 75–84 года и ни одного пациента в возрасте  $\geq 85$  лет. Частота зарегистрированных серьезных нежелательных явлений была выше у пациентов в возрасте  $\geq 65$ –74 года (58,0%), 75–84 года (62,5%) и  $\geq 85$  лет (100,0%), чем у пациентов в возрасте < 65 лет (46,7%) в исследовании LIBRETTO-001, а в исследовании LIBRETTO-431 -  $\geq 65$ –74 года (38,1%), 75–84 года (46,7%),  $\geq 85$  лет (50,0%), чем у пациентов < 65 лет (31,3%). В исследовании LIBRETTO-531 частота зарегистрированных серьезных нежелательных явлений была выше у пациентов в возрасте 75–84 года (50%), чем у пациентов <65 лет (20,8%) и 65–74 года (17,9%).

В исследовании LIBRETTO-001 частота развития нежелательных явлений, приводящих к отмене приема селперкатиниба, была выше среди пациентов в возрасте  $\geq 65$ –74 года (10,1%), 75–84 года (19,4%) и  $\geq 85$  лет (37,5%), чем у пациентов в возрасте < 65 лет (7,6%). В исследовании LIBRETTO-431 частота нежелательных явлений, приводящих к отмене селперкатиниба, была выше у пациентов  $\geq 65$ –74 лет (14,3%), 75–84 лет (20,0%), чем у пациентов <65 лет (7,1%). Ни один пациент в возрасте  $\geq 85$  лет не прекратил прием селперкатиниба из-за нежелательного явления. В исследовании LIBRETTO-531 частота развития нежелательных явлений, приводящих к отмене приема селперкатиниба, была выше среди пациентов в возрасте 75–84 года (10%) и  $\geq 65$ –74 года (7,7%), чем у пациентов <65 лет (3,5%).

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих во время терапии, 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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Российская Федерация

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

«Горячая линия» Росздравнадзора по соблюдению прав граждан в сфере охраны здоровья: +7 800 550 99 03

info@roszdravnadzor.gov.ru

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

#### Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

### **4.9. Передозировка**

Симптомы передозировки не установлены. При подозрении на передозировку показана симптоматическая терапия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX22

#### Механизм действия

Селперкатиниб является ингибитором тирозинкиназы рецептора гена *RET* (Rearranged During Transfection, перестроенный в процессе трансфекции). Селперкатиниб оказывал ингибирующее воздействие на рецептор *RET* дикого типа и множественные мутированные изоформы *RET* рецептора, а также на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов VEGFR1 и VEGFR3 с максимальной концентрацией препарата для 50% ингибирования биологической активности IC<sub>50</sub> в диапазоне от 0,92 до 67,8 нМ. В других ферментных

анализах селперкатиниб также проявлял ингибирующее действие на рецепторы фактора роста фибробластов FGFR 1, 2 и 3 при более высоких, но клинически достижимых концентрациях. В анализе связывания при концентрации селперкатиниба 1 мкМ наблюдалась выраженная антагонист-связывающая активность (> 50%) в отношении транспортера 5-НТ (серотонина) (70,2%) и альфа-2С адренорецептора (51,7%). Концентрация 1 мкМ примерно в 7 раз превышает максимальную плазменную концентрацию несвязанной формы селперкатиниба в его эффективной дозе.

Отдельные точковые мутации в гене *RET* или хромосомные перестройки, включающие внутрирамочные слияния *RET* с различными партнерами, могут приводить к формированию постоянно активированных химерных белков реаранжировки *RET*, которые могут действовать как онкогенные драйверы, способствуя пролиферации клеток опухолевых клеточных линий. На опухолевых моделях *in vitro* и *in vivo* селперкатиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в клетках с постоянной активацией белка *RET* в результате генных перестроек и мутаций, включая CCDC6-*RET*, KIF5B-*RET*, *RET* V804M и *RET* M918T. Кроме того, селперкатиниб проявлял противоопухолевую активность у мышей с полученной от пациента имплантированной интракраниально опухолью с наличием слияния в гене *RET*.

#### Фармакодинамические эффекты

##### *Кардиоэлектрофизиология*

В рамках исчерпывающего исследования интервала QT с положительным контролем у 32 здоровых добровольцев не было выявлено значительных изменений длительности интервала QTcF (т. е. > 20 мс) при концентрациях селперкатиниба, сходных с наблюдаемыми при терапевтическом режиме дозирования. Анализ зависимости между показателями экспозиции препарата и ответом на лечение показал, что сверхтерапевтические концентрации могут привести к увеличению длительности интервала QTc более чем на 20 мс.

У пациентов, получавших селперкатиниб, сообщалось о случаях удлинения интервала QT. В связи с этим пациентам может потребоваться приостановка терапии препаратом Рецевмо или коррекция его дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность Рецевмо оценивалась в многоцентровом открытом несравнительном клиническом исследовании 1/2 фазы LIBRETTO-001 у взрослых пациентов с распространенным раком щитовидной железы с наличием слияния гена *RET*, у взрослых и подростков с медуллярным раком щитовидной железы с мутацией гена *RET* и с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием слияния гена *RET*. Эффективность препарата Рецевмо при НМРЛ с положительным слиянием гена *RET* была подтверждена в исследовании фазы 3 LIBRETTO-431 (см. раздел Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) со слиянием гена *RET* у пациентов, ранее не получавших терапию). Эффективность препарата Рецевмо при МРЦЖ с мутацией гена *RET* была подтверждена в исследовании фазы 3 LIBRETTO-531 (см. раздел Пациенты с МРЦЖ с мутацией гена *RET* без предшествующей терапии кабозантинибом или вандетанибом).

Исследование LIBRETTO-001 состояло из двух фаз: фаза 1 (повышение дозы) и фаза 2 (терапия в дозе, определенной в ходе фазы 1). Первичной целью фазы 1 было определение



рекомендуемой дозы для фазы 2. Первичной целью фазы 2 была оценка противоопухолевой активности селперкатиниба в виде частоты объективного ответа по оценке независимого экспертного комитета. В исследование были включены пациенты с поддающимся измерению или не поддающимся измерению заболеванием на основании критериев оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST - response evaluation criteria in solid tumors) в редакции 1.1, с признаками изменений в гене *RET* в опухоли. Пациенты со стабильными метастазами в ЦНС включались в исследование. Пациенты с наличием симптомов поражения ЦНС первичной опухолью или метастазами, с лептоменингеальным карциноматозом или компрессией спинного мозга не соответствовали критериям включения. Пациенты с идентифицированной драйверной мутацией, отличной от мутации *RET*, клинически значимым активным сердечно-сосудистым заболеванием или инфарктом миокарда в анамнезе, интервалом QTcF > 470 мс не включались в исследование.

Пациенты в фазе 2 исследования получали Рецевмо в дозе 160 мг перорально два раза в день до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Выявление перестроек в гене *RET* проводилось проспективно в локальных лабораториях методом секвенирования нового поколения NGS, полимеразной цепной реакции (ПЦР) или флуоресцентной гибридизации *in situ* FISH. Основным критерием эффективности была частота объективного ответа (ЧОО), по оценке независимого комитета в заслепленном режиме (BIRC) на основании критериев RECIST в редакции 1.1. Вторичные показатели эффективности включали длительность ответа (ДО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ).

*Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) со слиянием гена *RET* у пациентов, ранее не получавших терапию*

#### Исследование LIBRETTO-431

Эффективность препарата Рецевмо при НМРЛ со слиянием гена *RET* была подтверждена в многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании фазы 3 LIBRETTO-431, сравнивающем селперкатиниб с терапией на основе платины и пеметрекседом с пембролизумабом или без него у пациентов с распространенным или метастатическим НМРЛ со слиянием гена *RET*. В исследование были включены взрослые пациенты с гистологически подтвержденным, неоперабельным, местно-распространенным или метастатическим НМРЛ без предшествующей системной терапии метастаз. В исследование также включались пациенты, получавшие адъювантную или неoadъювантную терапию, если последняя доза системного лечения была завершена не менее чем за 6 месяцев до рандомизации. Пациенты получали селперкатиниб в дозе 160 мг два раза в день (начальная доза) или терапию препаратами платины и пеметрекседом с пембролизумабом или без него. Пациенты были стратифицированы в зависимости от географического региона (Восточная Азия или другие места), статуса по отношению к исследователю, оценивающего метастазы в головной мозг на исходном уровне (отсутствующие или неизвестные или присутствующие), а также того, намеревался ли исследователь (до рандомизации) лечить пациента с или без пембролизумаб. Первичным показателем эффективности была ВБП по RECIST 1.1 по версии BICR. Вторичные результаты эффективности включали ОВ, ЧОО/ДО/ частоту контроля опухолевого процесса по BICR, внутричерепную ЧОО/ частоту контроля опухолевого процесса по BICR и время до ухудшения легочных симптомов по NSCLC-SAQ.



Из 261 пациента, которые были включены и рандомизированы в исследование LIBRETTO-431 и начали проходить лечение (ИТТ), 212 были стратифицированы в зависимости от того, намеревался ли исследователь назначить пациенту пембролизумаб (до рандомизации), чтобы сформировать популяцию ИТТ-пембролизумаб. В популяции ИТТ-пембролизумаба 129 пациентов получали селперкатиниб, а 83 получали химиотерапию пеметрекседом на основе платины с пембролизумабом. Средний возраст пациентов в популяции ИТТ-пембролизумаба составил 61,5 года (диапазон от 31 до 84 лет). 53,3% пациентов были женского пола. 41,3% пациентов европеоидная раса, 56,3% — монголоидная раса, 1% — негроидная раса. 67,9% никогда не курили. В популяции пембролизумаба ИТТ у 93% были метастазы, а у 20,3% пациентов исходно были метастазы в ЦНС. Состояние работоспособности ECOG оценивалось как 0–1 (96,7%) или 2 (3,3%). Наиболее частым партнером слияния был KIF5B (44,8%), за ним следовал CCDC6 (9,9%). Исследование достигло своей основной конечной цели по улучшению ВБП как в популяциях ИТТ-пембролизумаба, так и в ИТТ. Первичные результаты эффективности для популяции ИТТ-пембролизумаба у пациентов с НМРЛ со слиянием гена RET, ранее не получавших лечения, обобщены в Таблице 4 и на Рисунке 1.

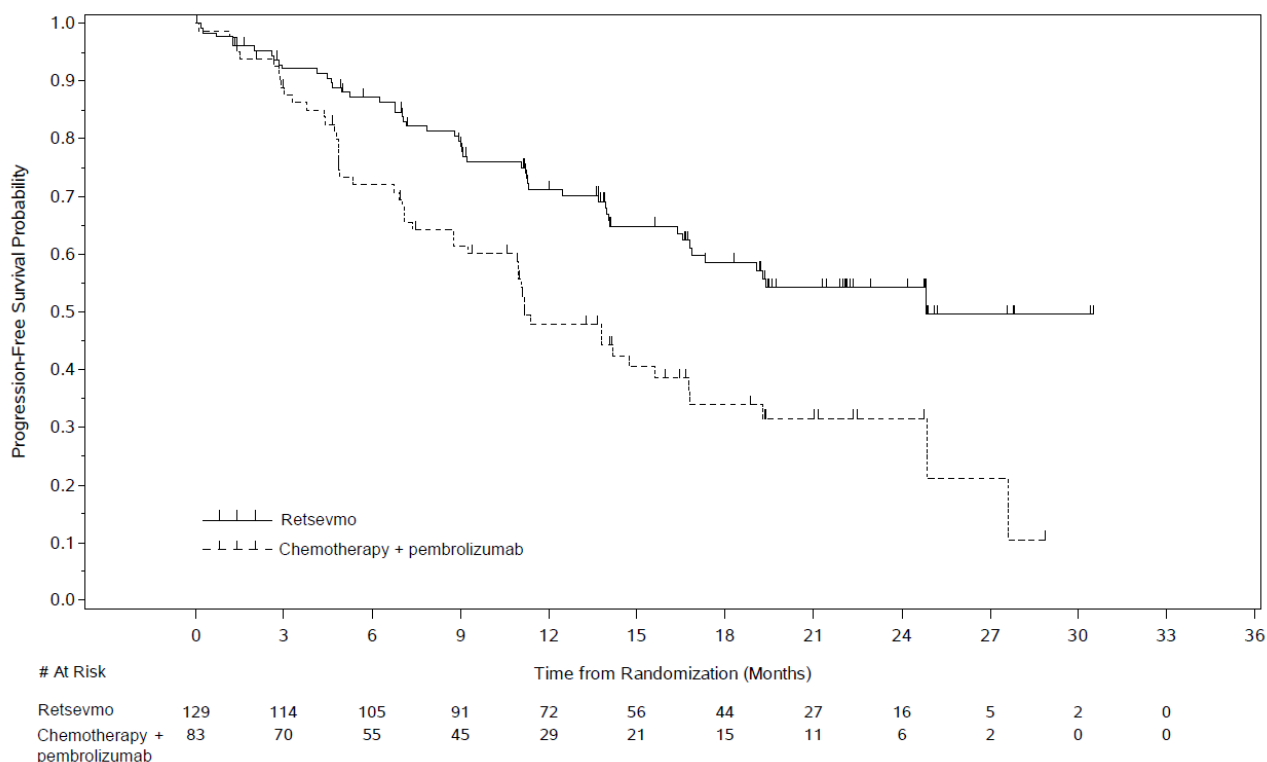
**Таблица 4. LIBRETTO-431: Сводные данные об эффективности (оценка BICR, популяция ИТТ-пембролизумаб)**

|                                                           | Селперкатиниб        | Контроль<br>(химиотерапия<br>пеметрекседом на<br>основе платины с<br>пембролизумабом) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Выживаемость без прогрессирования</b>                  | <b>N = 129</b>       | <b>N = 83</b>                                                                         |
| Медиана [месяцы] (95% ДИ)                                 | 24,84 (16,89; НО)    | 11,17 (8,77; 16,76)                                                                   |
| Коэффициент риска (95% ДИ)                                | 0,465 (0,309; 0,699) |                                                                                       |
| p-значение стратифицированного логарифмического ранга     | 0,0002               |                                                                                       |
| 24 месяца ВБП уровень (%) (95% ДИ)                        | 54,2 (43,6; 63,6)    | 31,6 (20,1; 43,7)                                                                     |
| <b>Объективный ответ (полный ответ + частичный ответ)</b> |                      |                                                                                       |
| % (95% ДИ)                                                | 83,7 (76,2; 89,6)    | 65,1 (53,8; 75,2)                                                                     |
| Полный ответ, n (%)                                       | 9 (7,0)              | 5 (6,0)                                                                               |
| Частичный ответ, n (%)                                    | 99 (76,7)            | 49 (59,0)                                                                             |
| <b>Длительность ответа*</b>                               |                      |                                                                                       |
| Медиана [месяцы] (95% ДИ)                                 | 24,18 (17,94; НО)    | 11,47 (9,66; 23,26)                                                                   |
| <b>Доля (%) пациентов с длительностью ответа</b>          |                      |                                                                                       |
| 24 месяца (95% ДИ)                                        | 59,6 (47,5; 69,8)    | 22,8 (6,3; 45,5)                                                                      |

НО = не оценивается

Медиана длительности последующего наблюдения составила 17,97 месяцев (25-й, 75-й процентиля: 12,32; 21,03) в группе селперкатиниба и 14,55 месяцев (25-й, 75-й процентиля: 9,69; 20,73) в контрольной группе. Дата завершения сбора данных – 01 мая 2023.

**Рис. 1: LIBRETTO-431: График Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (оценка BICR, популяция ITT-пембролизумаба)**



Дата завершения сбора данных – 01 мая 2023.

ОВ не была зрелой на момент первичного анализа ВБП (40 событий наблюдалось в двух группах). Уровень цензурирования составил 80,6% в группе селперкатиниба и 81,9% в контрольной группе, поэтому результаты могут быть искажены из-за перекрестного анализа. В популяции ITT-пембролизумаба ОВ HR составила 0,961 ([95% ДИ: 0,503; 1,835];  $p=0,9033$ ).

В популяции ITT-пембролизумаба селперкатиниб значительно задерживал время ухудшения симптомов НМРЛ, о которых сообщали пациенты, согласно общему баллу по опроснику для оценки симптомов НМРЛ (увеличение  $\geq 2$  баллов) по сравнению с контролем (HR: 0,34 [95% ДИ] : 0,20; 0,55]; медиана времени не была достигнута в группе селперкатиниба по сравнению с 1,9 месяцем [95% ДИ: 0,7; 6,6]) в контрольной группе. Кроме того, селперкатиниб значительно отсрочил время до подтвержденного ухудшения физической функции и сохранил общее качество жизни с течением времени.

#### LIBRETTO-001

Из 362 пациентов с НМРЛ со слиянием гена RET, включенных в исследование LIBRETTO-001, 69 пациентов ранее не получали лечения. Средний возраст составил 63 года (диапазон от 23 до 92 лет). 62,3% пациентов были женского пола. 69,6% европеоидная раса, 18,8% — монголоидная раса, 5,8% — негроидная раса и 69,6% никогда не курили. У большинства пациентов (98,6%) на момент включения в исследование были метастазы, а у 23,2% на исходном уровне были метастазы в ЦНС по оценке исследователя. Состояние работоспособности ECOG оценивалось как 0–1 (94,2%) или 2 (5,8%). Наиболее частым партнером слияния был KIF5B (69,6%), за ним следовал CCDC6 (14,5%) и затем NCOA4

(1,4%). Результаты эффективности для пациентов с НМРЛ со слиянием в гене RET, ранее не получавших лечения, суммированы в таблице 5.

**Таблица 5. LIBRETTO-001: Объективный ответ и продолжительность ответа**

|                                                       | Пациенты с оценкой эффективности независимым комитетом (IRC) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| N                                                     | 69                                                           |
| Объективный ответ (полный ответ + частичный ответ), % | 82,6                                                         |
| (95% ДИ)                                              | (71,6; 90,7)                                                 |
| Полный ответ, n (%)                                   | 5 (7,2)                                                      |
| Частичный ответ, n (%)                                | 52 (75,4)                                                    |
| Длительность ответа (месяцы)*                         |                                                              |
| Медиана длительности ответа, 95 % ДИ                  | 20,23 (15,4; 29,5)                                           |
| Частота достигнутой продолжительности ответа, (%)     |                                                              |
| ≥ 6 месяцев (95% ДИ)                                  | 87,5 (75,5; 93,8)                                            |
| ≥ 12 месяцев (95% ДИ)                                 | 66,7 (52,4; 77,6)                                            |

\* Медиана длительности последующего наблюдения составила 37,09 месяца (25-й, 75-й процентиля: 24,0; 45,1)

Дата завершения сбора данных – 13 января 2023.

*Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) со слиянием гена RET у пациентов, ранее получавших терапию*

В общей сложности 247 пациентов ранее получали химиотерапию на основе платины в исследовании LIBRETTO-001. Средний возраст составил 61 год (диапазон от 23 до 81 года). 56,7% пациентов были женского пола. 43,7% - европеоидная раса, 47,8% — монголоидная раса, 4,9% — негроидная раса и 66,8% никогда не курили. У большинства пациентов (98,8%) на момент включения в исследование были метастазы, а у 31,2% на исходном уровне были метастазы в ЦНС по оценке исследователя. Общее состояние по ECOG оценивалось как 0–1 (97,1%) или 2 (2,8%). В слиянии с геном RET наиболее частым партнером был KIF5B (61,9%), за ним следовал CCDC6 (21,5%) и затем NCOA4 (2,0%). Среднее количество предшествующих линий системной терапии составляло 2 (диапазон 1–15), а 43,3% (n = 107/247) получали 3 или более предшествующие линии системной терапии; предшествующее лечение включало PD1/PD-L1 терапию (58,3%), терапию мультикиназными ингибиторами (МКИ) (31,6%) и таксанами (34,8%); 41,3% получали другую системную терапию. Результаты эффективности пациентов с НМРЛ со слиянием гена RET, ранее получавших терапию, представлены в Таблице 6.

**Таблица 6. LIBRETTO-001: Объективный ответ и длительность ответа**

|                                                       | Пациенты с оценкой эффективности<br>независимого комитета IRC |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| N                                                     | 247                                                           |
| Объективный ответ (полный ответ +<br>частичный ответ) |                                                               |
| % (95% ДИ)                                            | 61,5 (55,2; 67,6)                                             |
| Полный ответ, n (%)                                   | 20 (8,1)                                                      |
| Частичный ответ, n (%)                                | 132 (53,4)                                                    |
| Продолжительность ответа (месяцы)*                    |                                                               |
| Медиана, 95 % ДИ                                      | 31,6 (20,4; 42,3)                                             |
| Частота (%) достигнутой<br>продолжительности ответа   |                                                               |
| ≥ 6 месяцев (95% ДИ)                                  | 87,0 (80,4; 91,5)                                             |
| ≥ 12 месяцев (95% ДИ)                                 | 73,0 (65,0; 79,5)                                             |

\* Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 39,52 месяцев (25-й, 75-й процентиля: 24,6; 45,0)

Дата завершения сбора данных – 13 января 2023.

#### Ответ на терапию со стороны ЦНС у пациентов с НМРЛ со слиянием гена RET

В исследовании LIBRETTO-431 ЧОО ЦНС, оцененная с помощью BICR, составила 82,4% (14/17, 95% ДИ: 56,6; 96,2) у 17 пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге на исходном уровне, получавших селперкатиниб, по сравнению с 58,3% (7/12, 95% ДИ: от 27,7 до 84,4) у 12 пациентов контрольной группы популяции ИТТ-пембролизумаба. Полный ответ наблюдался у 6/17 (35,3%) пациентов в группе селперкатиниба по сравнению с 2/12 (16,7%) пациентов в контрольной группе. При медиане периода наблюдения для длительности ответа 9,92 месяца (95% ДИ: 7,66; 18,10) в группе селперкатиниба и 12,68 месяцев (95% ДИ: 2,79, не оценивалась) в контрольной группе медиана длительности ответа не была достигнута для селперкатиниба (95% ДИ: 7,62, не оценивалась) по сравнению с 13,4 месяцами (95% ДИ: 3,45, не оценивалась) с контролем. У 192 пациентов с доступными интракраниальными исследованиями коэффициент риска для конкретной причины для времени прогрессирования ЦНС по оценке BICR составил 0,28; 95% ДИ: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95% ДИ: 0,04; 0,69 для 150 пациентов без исходных внутричерепных метастаз и HR 0,61; 95% ДИ: 0,19; 1,92 для 42 пациентов с исходными внутричерепными метастазами). У 8 пациентов (6,7%) в группе селперкатиниба впервые возникло прогрессирование ЦНС по сравнению с 13 пациентами (18,1%) в контрольной группе.

ЧОО в ЦНС, по оценке независимого комитета, составила 84,6% (22/26; 95% ДИ: 65,1; 95,6) у 26 пациентов с измеримыми очагами. Полный ответ наблюдался у 7 (26,9%) пациентов, частичный ответ – у 15 (57,5%) пациентов. Медиана продолжительности ответа со стороны ЦНС составила 9,36 месяца (95% ДИ: 7,4; 15,3).

## Медуллярный рак щитовидной железы с мутацией гена RET

Пациенты с МРЩЖ с мутацией гена RET без предшествующей терапии кабозантинибом или вандетанибом

### LIBRETTO-531

Эффективность препарата Рецевмо при МРЩЖ с мутацией гена RET была подтверждена в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании фазы 3 LIBRETTO-531, в котором селперканиб сравнивался с кабозантинибом или вандетанибом по выбору врача у пациентов с прогрессирующим распространенным МРЩЖ с мутацией гена RET, ранее не получавших лечение киназными ингибиторами. В исследование были включены взрослые или подростки с гистологически подтвержденным, неоперабельным, местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ, не получавшие ранее лечение киназными ингибиторами. Пациенты получали 160 мг селперканиба два раза в день (стартовая доза) или кабозантиниб по выбору врача (140 мг один раз в день) или вандетаниб (300 мг один раз в день). Пациенты были стратифицированы в зависимости от мутации в гене RET (M918T против других) и предполагаемого лечения в случае рандомизации в контрольную группу (кабозантиниб против вандетаниба). Первичным показателем эффективности была ВБП по RECIST 1.1 по версии BICR. Ключевые вторичные результаты эффективности включали выживаемость без неудач в лечении (TFFS) и сравнительную переносимость, а также другие вторичные показатели эффективности ОВ и ЧОО/ДО по BICR.

Из 291 пациента, которые были включены и рандомизированы в исследование LIBRETTO-531 для формирования популяции ИТТ, 193 были рандомизированы в группу селперканиба, а 98 — в контрольную группу. Из 98 пациентов, рандомизированных в контрольную группу, 73 были стратифицированы в группу кабозантиниба, а 25 — в группу вандетаниба. Средний возраст пациентов в популяции ИТТ составил 55 лет (диапазон: от 12 до 84 лет). 37,1% пациентов были женщинами. 69,4% пациентов - европеоидная раса, 27,7% — монголоидная раса, 2,9% — негроидная раса. У большинства пациентов (77%) была диагностирована метастатическая стадия болезни на момент включения в исследование. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0-1 (98,3%) или 2 (1%). Наиболее распространенной мутацией была мутация M918T (62,5%). Исследование достигло своей первичной конечной точки улучшения ВБП в популяции ИТТ. Результаты эффективности для популяции ИТТ обобщены в Таблице 7 и на Рисунке 2.

**Таблица 7 LIBRETTO-531: Резюме данных об эффективности (оценка BICR, популяция ИТТ)**

|                                                           | Селперканиб          | Контрольная группа<br>(Кабозантиниб или<br>Вандетаниб) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Выживаемость без прогрессирования</b>                  | <b>N = 193</b>       | <b>N = 98</b>                                          |
| Медиана [месяцы] (95% ДИ)                                 | НО (НО, НО)          | 16,76 (12,22; 25,10)                                   |
| Отношение рисков (95% ДИ)                                 | 0,280 (0,165; 0,475) |                                                        |
| p-значение стратифицированного логарифмического ранга     | <0,0001              |                                                        |
| 30 месяцев ВБП (%) (95% ДИ)                               | 76,4 (66,5; 83,8)    | 24,8 (6,9; 48,3)                                       |
| <b>Выживаемость, не связанная с неудачами в лечении *</b> | <b>N = 193</b>       | <b>N=98</b>                                            |

|                                                           |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Медиана [месяцы] (95% ДИ)                                 | НО (НО, НО)          | 13,93 (11,27; 25,10) |
| Отношение рисков (95% ДИ)                                 | 0,254 (0,153; 0,423) |                      |
| p-значение стратифицированного логарифмического ранга     | <0,0001              |                      |
| 30 месяцев TFFS уровень (%) 95% ДИ                        | 75,8 (65,9; 83,2)    | 25,3 (7,2; 48,8)     |
| <b>Объективный ответ (полный ответ + частичный ответ)</b> |                      |                      |
| % (95% ДИ)                                                | 69,4 (62,4; 75,8)    | 38,8 (29,1; 49,2)    |
| Полный ответ n (%)                                        | 23 (11,9)            | 4 (4,1)              |
| Частичный ответ n (%)                                     | 111 (57,5)           | 34 (34,7)            |
| <b>Продолжительность ответа #</b>                         |                      |                      |
| Медиана [месяцы] (95% ДИ)                                 | НО (НО, НО)          | 16,56 (10,41; НО)    |
| <b>Частота (%) достигнутой продолжительности ответа</b>   |                      |                      |
| ≥24 месяцев (95% ДИ)                                      | 79,1 (66,9; 87,2)    | НО (НО, НО)          |

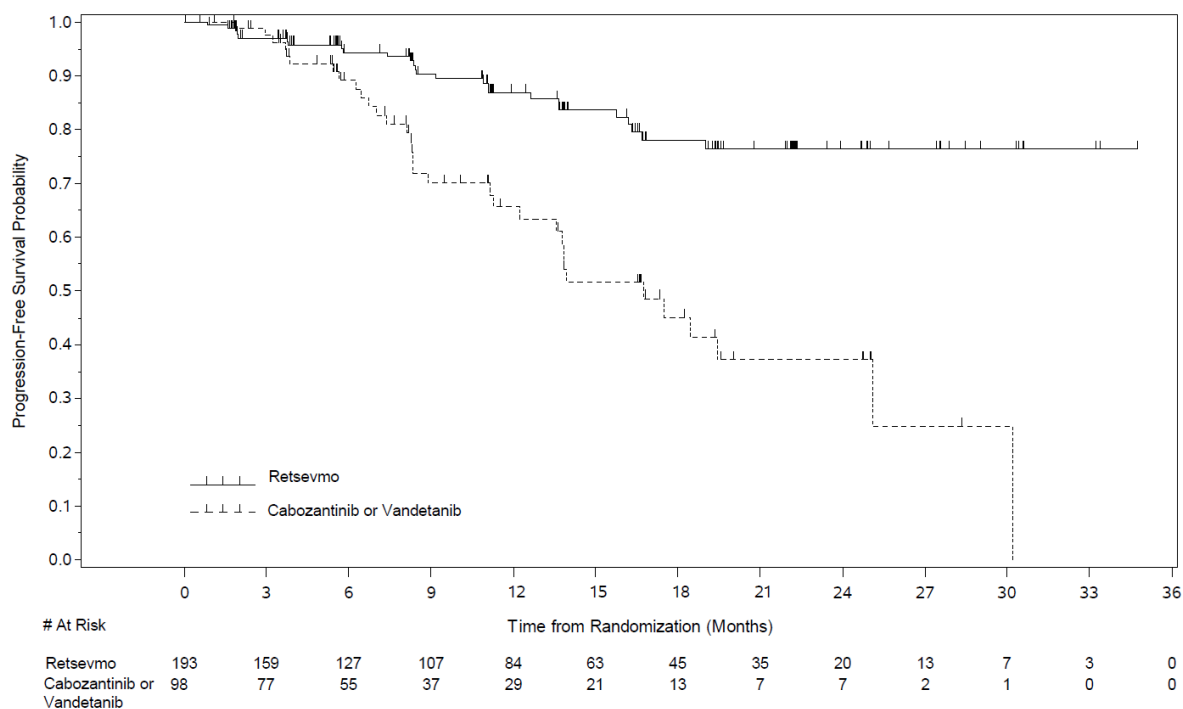
НО = не поддается оценке

\* Выживаемость, не связанная с неэффективностью лечения определяется как время от рандомизации до первого случая: документально подтвержденного рентгенографического прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1, неприемлемой токсичности, приведшей к прекращению лечения, по оценке исследователя, или смерти по любой причине.

# Медиана продолжительности наблюдения составила 11,14 месяца (25-й, 75-й процентиля: 5,62; 16,62) в группе селперкатиниба и 12,81 месяца (25-й и 75-й процентиля: 6,34; 15,51) в контрольной группе.

Дата завершения сбора данных: 22 мая 2023 г.

**Рисунок 2. LIBRETTO-531: График Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (оценка BICR, популяция ИТТ)**



Дата завершения сбора данных: 22 мая 2023 г.



На момент проведения первичного анализа ВБП в обеих группах наблюдалось 18 случаев ОВ. В популяции ИТТ отношение рисков ОВ составило 0,374 ([95% ДИ: 0,147; 0,949]). Коэффициент цензурирования составил 95,9 % в группе селперкатиниба и 89,8 % в контрольной группе.

Сравнительная переносимость оценивалась у 242 пациентов (группа селперкатиниба, N=161; контрольная группа N=81). В группе селперкатиниба наблюдалась статистически значимая более низкая доля времени на терапии, в течение которого пациенты отмечали «сильные побочные эффекты» (8%), чем в контрольной группе (24%) (95% ДИ: -23%, -10%,  $p < 0,0001$ ), что оценивалось по функциональной оценке терапии рака по пункту GP5, ответ 3 «Довольно много» или 4 «Очень много».

В более позднем анализе ОВ, который был завершён 11 марта 2024 года, в обеих группах наблюдалось 26 событий, а отношение рисков составило 0,275 (95% ДИ: 0,124, 0,608). В этом анализе отношение рисков для ВБП составило 0,202 (95% ДИ: 0,128, 0,320), а ЧОО для селперкатиниба составила 82,4% по сравнению с 43,9% для контрольной группы.

### LIBRETTO-001

Из 324 пациентов с МРЦЖ с мутацией гена *RET*, включенных в исследование LIBRETTO-001, 143 пациента ранее не получали лечение кабозантинибом или вандетанибом. Из них 116 ранее не получали никакого другого системное лечение по поводу заболевания, а 27 ранее получали другую системную терапию. Среди пациентов, ранее не получавших лечение кабозантинибом или вандетанибом, средний возраст составлял 57 лет (диапазон — от 15 до 87 лет), 2 пациента (1,4%) были в возрасте < 18 лет; 58,0% — мужчины; 86,7% — европеоидная раса, 5,6% — монголоидная раса, 1,4% — негроидная раса. У большинства пациентов (97,9%) была диагностирована метастатическая стадия болезни на момент включения в исследование. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0–1 (95,9%) или 2 (4,2%). Наиболее частой мутацией была мутация M918T (60,1%), следующими по частоте были внеклеточные цистеиновые мутации (23,8%). Результаты оценки эффективности у пациентов с МРЦЖ с мутацией гена *RET* без предшествующей терапии кабозантинибом и вандетанибом, обобщены в таблице 8.

**Таблица 8. LIBRETTO-001: Частота объективного ответа и длительность ответа (пациенты с МРЦЖ с мутацией гена *RET*, без предшествующей терапии кабозантинибом или вандетанибом)**

|                                                               | Пациенты с оценкой эффективности независимым комитетом BIRC |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| N                                                             | 143                                                         |
| <b>Частота объективного ответа (полный и частичный ответ)</b> |                                                             |
| % (95% ДИ)                                                    | 82,5 (75,3; 88,4)                                           |
| Полный ответ, n (%)                                           | 34 (23,8)                                                   |
| Частичный ответ, n (%)                                        | 84 (58,7)                                                   |
| <b>Длительность ответа (месяцы)*</b>                          |                                                             |
| Медиана, 95% ДИ                                               | НО (51,3; НО)                                               |
| <b>Частота (%) достигнутой длительности ответа</b>            |                                                             |
| ≥ 12 месяцев (95% ДИ)                                         | 91,4 (84,6; 95,3)                                           |
| ≥ 24 месяца (95% ДИ)                                          | 84,1 (75,9; 89,7)                                           |

НО = Не поддается оценке.

\* Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 39,4 месяца (25-й, 75-й процентиля: 32,3, 45,4)

Дата завершения сбора данных – 13 января 2023 года.

*Пациенты с МРЦЖ с мутацией гена RET, ранее получавшие лечение кабозантинибом или вандетанибом*

Среди пациентов с МРЦЖ с мутацией гена *RET*, включенных в исследование LIBRETTO-001, 152 пациента ранее получал лечение кабозантинибом и/или вандетанибом и считался соответствующим критериям оценки эффективности. Средний возраст составлял 58 лет (диапазон — от 17 до 90 лет), 1 пациент (0,7%) был в возрасте < 18 лет; 63,8% — мужчины; 90,1% — европеоидная раса, 1,3% - монголоидная раса, 1,3% — негроидная раса. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0–1 (92,7%) или 2 (7,2%). У 98,0% пациентов была диагностирована метастатическая стадия болезни на момент включения в исследование. Наиболее частой мутацией была мутация M918T (65,1%), следующими по частоте были внеклеточные цистеиновые мутации (15,8%). 100% пациентов (n = 152) получали предшествующую системную терапию, в среднем - 2 линии предшествующей системной терапии, 27,6% пациентов (n = 42) получали 3 или более линий терапии.

Результаты оценки эффективности для пациентов с МРЦЖ с мутацией гена *RET*, ранее получавших лечение кабозантинибом или вандетанибом, обобщены в таблице 9.

**Таблица 9. LIBRETTO-001: Частота объективного ответа и длительность ответа**

|                                                               | Пациенты с оценкой эффективности независимым комитетом BIRC |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| N                                                             | 152                                                         |
| <b>Частота объективного ответа (полный и частичный ответ)</b> |                                                             |
| % (95% ДИ)                                                    | 77,6 (70,2; 84,0)                                           |
| Полный ответ n (%)                                            | 19 (12,5)                                                   |
| Частичный ответ n (%)                                         | 99 (65,1)                                                   |
| <b>Длительность ответа (месяцы)*</b>                          |                                                             |
| Медиана, 95% ДИ                                               | 45,3 (33,6; НО)                                             |
| <b>Частота (%) достигнутой длительности ответа</b>            |                                                             |
| ≥ 12 месяцев (95% ДИ)                                         | 83,0 (74,6; 88,8)                                           |
| ≥ 24 месяца (95% ДИ)                                          | 66,4 (56,3; 74,7)                                           |

НО = Не поддается оценке.

\* Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 38,3 месяца (25-й, 75-й процентиля: 23,0, 46,1)

Дата завершения сбора данных – 13 января 2023 года.

*Рак щитовидной железы с наличием слияния гена RET у пациентов, ранее получавших терапию*

Среди пациентов с распространенным раком щитовидной железы с наличием слияния гена *RET*, ранее получавших системную терапию, отличную от терапии радиоактивным йодом, и включенных в исследование LIBRETTO-001, 41 пациент имел возможность находиться под наблюдением в течение 6 месяцев и был признан соответствующим критериям оценки эффективности. Средний возраст составлял 58 лет (диапазон — от 25 до 88 лет); 43,9% — мужчины; 58,5% — европеоидная раса, 29,3% — монголоидная раса, 7,3% — негроидная раса. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0–1 (92,7%) или 2 (7,3%). У 100% пациентов была диагностирована метастатическая стадия болезни на момент включения в исследование. Пациенты получали в среднем 3 линии предшествующей системной терапии (диапазон 1–7). Наиболее распространенная предшествующая терапия включала радиоактивный йод (73,2%), мультикиназный ингибитор (85,4%). 19,8% пациентов получали другую системную терапию. Гистологические типы, представленные у этого 41

пациента, включали: папиллярный рак ( $n = 31$ ), слабодифференцированный рак ( $n = 5$ ), анапластический рак ( $n = 4$ ) и Гюртле клеточный рак ( $n = 1$ ). Наиболее распространенным геном-партнером при перестройке был ген CCDC6 (61,0%), следующим по частоте был NCOA4 (19,5%).

Результаты оценки эффективности для пациентов с распространенным раком щитовидной железы с наличием слияния в гене *RET* обобщены в таблице 10.

**Таблица 10. LIBRETTO-001: Частота объективного ответа и длительность ответа (пациенты с распространенным раком щитовидной железы с наличием слияния гена *RET*)**

|                                                                   | Пациенты с оценкой эффективности<br>независимым комитетом BIRC |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| N                                                                 | 41                                                             |
| <b>Частота объективного ответа<br/>(полный и частичный ответ)</b> |                                                                |
| % (95% ДИ)                                                        | 85,4 (70,8; 94,4)                                              |
| Полный ответ n (%)                                                | 5 (12,2)                                                       |
| Частичный ответ n (%)                                             | 30 (73,2)                                                      |
| <b>Длительность ответа (месяцы)*</b>                              |                                                                |
| Медиана, 95% ДИ                                                   | 26,7 (12,1; НО)                                                |
| Частота (%) достигнутой длительности ответа                       |                                                                |
| ≥ 12 месяцев (95% ДИ)                                             | 71,7 (52,4; 84,2)                                              |
| ≥ 24 месяцев (95% ДИ)                                             | 50,7 (30,4; 67,8)                                              |

НО = Не поддается оценке.

\* Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 33,87 месяца (25-й, 75-й процентиля: 12,9; 44,8)

Дата завершения сбора данных – 13 января 2023 года

*Рак щитовидной железы с наличием слияния гена *RET* у пациентов, ранее не получавших системную терапию*

Среди пациентов с раком щитовидной железы с наличием слияния гена *RET* у пациентов, ранее не получавших системную терапию, кроме радиоактивного йода, и включенных в исследование LIBRETTO-001, 24 пациента имели возможность наблюдаться в течение как минимум 6 месяцев и соответствовали критериям включения для изучения эффективности препарата. Средний возраст составил 60,5 лет (от 20 до 84 лет). 58,3% пациентов были мужского пола. 75% пациентов принадлежали к европеоидной расе. Состояние работоспособности ECOG оценивалось как 0–1 (95,8%) или 2 (4,2%). У 100% пациентов в анамнезе были метастазы. 22 из 24 пациентов (91,7%) получали радиоактивный йод до включения в исследование и поэтому считались устойчивыми к радиоактивному йоду. У 24 пациентов были представлены различные гистологии: папиллярные ( $n=23$ ) и низкодифференцированные ( $n=1$ ). Наиболее частым партнером по слиянию был CCDC6 (62,5%), за которым следовал NCOA4 (29,2%). Результаты эффективности для пациентов с раком щитовидной железы с наличием слияния гена *RET* у пациентов, ранее не получавших системную терапию, обобщены в Таблице 11.

Таблица 11. LIBRETTO-001: Объективный ответ и длительность ответа

|                                                       | Пациенты с оценкой эффективности<br>независимым комитетом (IRC) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| N                                                     | 24                                                              |
| Объективный ответ (полный ответ +<br>частичный ответ) |                                                                 |
| % (95% ДИ)                                            | 95,8 (78,9; 99,9)                                               |
| Полный ответ, n (%)                                   | 5 (20,8)                                                        |
| Частичный ответ, n (%)                                | 18 (75,0)                                                       |
| Длительность ответа (месяцы)*                         |                                                                 |
| Медиана длительности ответа, 95 % ДИ                  | НО (42,8; НО)                                                   |
| Частота достигнутой продолжительности<br>ответа, %    |                                                                 |
| ≥ 6 месяцев (95% ДИ)                                  | 100,0 (НО; НО)                                                  |
| ≥ 12 месяцев (95% ДИ)                                 | 90,9 (50,8; 98,7)                                               |

НО = не оценивался

\* Медиана длительности последующего наблюдения составила 17,81 месяца (25-й, 75-й процентиля: 9,2; 42,3)

Дата завершения сбора данных – 13 января 2023.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику селперкатиниба оценивали у пациентов с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями, получавших по 160 мг селперкатиниба два раза в день, если не указано иное. Характер изменения концентрации AUC и  $C_{\max}$  селперкатиниба в равновесном состоянии варьировал от линейного до сверхпропорционального в диапазоне доз от 20 мг один раз в день до 240 мг два раза в день.

Равновесное состояние достигалось приблизительно через 7 дней приема селперкатиниба, а средний коэффициент накопления после приема 160 мг два раза в день увеличился в 3,4 раза. Средняя равновесная концентрация селперкатиниба [коэффициент вариации (CV%)]  $C_{\max}$  составила 2980 (53%) нг/мл, а  $AUC_{0-24ч}$  селперкатиниба — 51 600 (58%) нг\*ч/мл.

Исследования *in vivo* показывают, что селперкатиниб является слабым ингибитором P-гр.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что селперкатиниб не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 в клинически значимых концентрациях.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что селперкатиниб ингибирует MATE1 и BCRP, но не ингибирует переносчики органических анионов OAT1, OAT3, переносчики органических катионов OCT1, OCT2, белки-переносчики OATP1B1, OATP1B3, BSEP и белок множественной резистентности и выведения токсинов MATE2-K в клинически значимых концентрациях. Селперкатиниб может повышать уровень креатинина в сыворотке крови путем снижения канальцевой секреции креатинина в почках посредством ингибирования MATE1.

### Абсорбция

После перорального приема в дозе 160 мг препарат Рецевмо быстро всасывался, среднее время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) селперкатиноба составляет 2 часа. Средняя абсолютная биодоступность Рецевмо равна 73,2% (диапазон: 60,2–81,5%).

### Влияние пищи

По сравнению со значениями AUC и  $C_{max}$  селперкатиноба натощак концентрация AUC препарата возрастала на 9%, а  $C_{max}$  снижалась на 14% после перорального приема однократной дозы 160 мг здоровыми добровольцами с пищей с высоким содержанием жиров. Данные изменения не считались клинически значимыми. В связи с этим селперкатиноб можно принимать независимо от приема пищи.

### Распределение

Средний (CV%) объем распределения ( $V_{ss}/F$ ), рассчитанный при помощи популяционного фармакокинетического анализа, составляет 203,1 л (69%) после перорального приема взрослыми пациентами. Селперкатиноб на 96% связывается с белками плазмы человека *in vitro*, причем степень связывания не зависит от концентрации препарата. Отношение концентрации препарата в крови и плазме крови составляет 0,7.

### Биотрансформация

Селперкатиноб преимущественно метаболизируется изоферментом CYP3A4. После однократного приема внутрь 160 мг селперкатиноба с радиоактивной меткой [ $^{14}C$ ] здоровыми добровольцами неизменный селперкатиноб составлял 86% от измеренных в плазме радиоактивных компонентов.

### Элиминация

Клиренс (CL/F) селперкатиноба составляет 5,5 (45%) л/ч, а период полувыведения — 26,5 часа после приема препарата внутрь взрослыми пациентами. После однократного приема внутрь 160 мг селперкатиноба с радиоактивной меткой [ $^{14}C$ ] здоровыми добровольцами 69% принятого радиоактивно-меченного препарата выводилось через кишечник (14% в неизменном виде), 24% — через почки (11,5% в неизменном виде).

### Возраст, пол и масса тела

Возраст (диапазон: от 12 до 92 лет) и пол не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику Рецевмо. Пациенты с массой тела менее 50 кг должны начинать лечение Рецевмо с дозы 120 мг два раза в день, а пациенты с массой тела 50 кг и более - с дозы 160 мг два раза в день.

### Печеночная недостаточность

Концентрация  $AUC_{0-\infty}$  селперкатиноба увеличивалась на 7% и 32% у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности, соответственно. Таким образом, концентрация AUC селперкатиноба у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с экспозицией у здоровых добровольцев при приеме дозы 160 мг.

Концентрация  $AUC_{0-\infty}$  селперкатиноба увеличивалась на 77% у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью). Имеются

ограниченные клинические данные о безопасности селперкатиниба у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. Поэтому для пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточностью рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

#### Почечная недостаточность

В клиническом исследовании фармакологии с применением однократной дозы 160 мг не наблюдалось изменения концентрации AUC у пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности. Показатели пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (pСКФ < 15 мл/мин) и показатели пациентов, находящихся на диализе, не изучались.

#### Дети

Согласно ограниченным данным по фармакокинетике показатели концентрации  $C_{\max}$  и AUC у подростков в возрасте 12–18 лет и взрослых были схожими.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Для определения токсичности были проведены исследования при многократных введениях на ювенильных и молодых/взрослых крысах и молодых/взрослых карликовых свиньях. Органами-мишенями токсичности, общими для крыс и карликовых свиней, были кроветворная система, лимфоидные ткани, язык, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, эпифизарная пластинка роста и мужские репродуктивные ткани. В целом токсичность в этих органах была обратимой; исключениями были тестикулярная токсичность у молодых/взрослых и ювенильных животных, а также изменения в пластинках роста у ювенильных крыс. Обратимая токсичность наблюдалась в яичниках только карликовых свиней. При высоких дозах токсичность для желудочно-кишечного тракта вызвала клинические проявления при экспозиции у карликовых свиней, которая, как правило, была ниже, чем экспозиция, определяемая у людей при рекомендуемой дозе. В одном исследовании на карликовых свиньях у самок наблюдалось небольшое обратимое увеличение удлинения интервала QTc приблизительно на 12% по сравнению с контрольной группой и на 7% по сравнению со значениями до введения дозы. Органами-мишенями токсичности, наблюдаемыми только у крыс, были резцы, печень, влагалище, легкие, бруннерова железа и мультитканевая минерализация, ассоциированная с гиперфосфатемией. Эта токсичность, возникающая только в этих органах крыс, была обратимой.

#### Ювенильная токсичность

Экспозиция селперкатиниба, примерно в 0,5–2 раза превышающая экспозицию у взрослых людей, вызвала смертность у крыс в возрасте до 21 дня. Сопоставимая экспозиция была переносимой у крыс в возрасте 21 день и старше.

У ювенильных и молодых/взрослых крыс и молодых/взрослых карликовых свиней с открытыми пластинками роста, которым вводили селперкатиниб, наблюдались микроскопические изменения в виде гипертрофии, гиперплазии и дисплазии хрящей пластинки роста (физиса). У ювенильных крыс дисплазия пластинок роста была необратимой и связанной с уменьшением длины бедренной кости и снижением минеральной плотности костной ткани. Изменения костной ткани наблюдались при уровнях экспозиции, эквивалентных таковым у взрослых пациентов, принимавших



рекомендуемую дозу 160 мг два раза в день.

Ювенильные самцы крыс, которым вводили селперкатиниб и которым давали достичь репродуктивного возраста после прекращения введения, демонстрировали снижение репродуктивной способности при спаривании с не получавшими препарат самками крыс. При величине экспозиции, примерно в 3,4 раза превышающей экспозицию при эффективной дозе у взрослых, наблюдались снижение индексов фертильности и копуляции, увеличение пре- и постимплантационных потерь и уменьшение количества жизнеспособных эмбрионов.

#### Генотоксичность

Селперкатиниб не проявляет генотоксичность в терапевтических дозах. Селперкатиниб продемонстрировал положительный результат микроядерного теста *in vivo* у крыс при концентрации, более чем в 7 раз превышающей  $C_{max}$  при клинической дозе 160 мг два раза в день. В микроядерном тесте *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека неоднозначный ответ наблюдался лишь при концентрации, примерно в 485 раз превышающей  $C_{max}$  при рекомендуемой дозе для человека.

#### Мутагенез

Селперкатиниб не проявлял мутагенной активности при исследовании генных мутаций на бактериях.

#### Канцерогенез

Долгосрочные исследования по изучению возможного канцерогенного действия селперкатиниба не проводились.

#### Эмбриональная токсичность/тератогенность

На основании результатов исследований на животных и механизма действия, можно предположить вредное действие на плод при применении селперкатиниба у беременных. Введение селперкатиниба беременным крысам во время органогенеза в дозе, примерно сопоставимой с рекомендуемой дозой для человека 160 мг два раза в день, приводило к эмбриональной летальности и порокам развития.

#### Репродуктивная токсичность

Результаты исследований, проведенных на крысах и карликовых свиньях, позволяют предположить, что селперкатиниб может снижать фертильность у самцов и самок.

В исследовании фертильности у самцов крыс наблюдались дозозависимое повышение истощения популяции половых клеток и удержание сперматид при субклинических экспозициях, в 0,2 раза превышающих клиническую экспозицию, определенную по AUC при рекомендуемой дозе для человека. Эти эффекты были связаны со снижением массы органов, снижением подвижности сперматозоидов и увеличением количества аномальных сперматозоидов при экспозициях, примерно в 2 раза превышавших клиническую экспозицию, определенную по AUC при рекомендуемой дозе для человека. Данные микроскопического анализа в исследовании фертильности у самцов крыс согласовывались с наблюдаемыми эффектами в исследованиях с многократным введением доз у крыс и карликовых свиней, в которых дозозависимая необратимая дегенерация яичек была связана со снижением числа сперматозоидов в просвете эпидидимиса при субклинических уровнях

экспозиции, от 0,1 до 0,4 раза превышавших клиническую экспозицию, определенную по AUC при рекомендуемой дозе для человека.

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития на самках крыс отмечались снижение эстральных циклов и эмбриолетальность при воздействии, примерно равном клиническому воздействию, определенному по концентрации AUC при рекомендуемой дозе для человека. В исследованиях на крысах с многократным введением препарата при клинически значимом воздействии, определенном по концентрации AUC, была отмечена обратимая муцификация клеток влагалища с ороговением отдельных клеток и изменение эстральных циклов. У карликовых свиней наблюдалось уменьшение количества желтых тел и/или кист желтых тел при субклинических действиях, от 0,07 до 0,3 раза превышавших клиническое воздействие, определенное по концентрации AUC при использовании дозы, рекомендуемой для человека.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

#### Содержимое капсулы

Микrokристаллическая целлюлоза  
Кремния диоксид коллоидный

#### Оболочка капсулы

*Рецeвмо в капсулах 40 мг*

Желатин  
Титана диоксид (E171)  
Железа оксид черный (E172)

*Рецeвмо в капсулах 80 мг*

Желатин  
Титана диоксид (E171)  
Бриллиантовый голубой FCF (E133)

#### Состав черных чернил для маркировки капсулы

Шеллак  
Этанол (96%)  
Изопропиловый спирт  
Бутиловый спирт  
Пропиленгликоль  
Вода очищенная  
Аммиака раствор концентрированный  
Калия гидроксид  
Железа оксид черный

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

36 месяцев.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

#### Рецепмо, 40 мг, капсулы

14 капсул в блистер из ПВХ/ПТФХЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком на основе ПВХ. По 1 блистеру в обложку картонную. По 1 обложке или 4 обложки с листком-вкладышем в упаковку картонную.

21 капсула в блистер из ПВХ/ПТФХЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком на основе ПВХ. По 2 блистера в обложку картонную. По 1 обложке или 4 обложки с листком-вкладышем в упаковку картонную.

#### Рецепмо, 80 мг, капсулы

14 капсул в блистер из ПВХ/ПТФХЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком на основе ПВХ. По 1 блистеру или 2 блистера в обложку картонную. По 1 обложке или 4 обложки с листком-вкладышем в упаковку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

тел. +7 (495) 2290 661

адрес электронной почты [russia.info@swixxbiopharma.com](mailto:russia.info@swixxbiopharma.com)

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40, Республика Беларусь,

тел.: +375 (17) 329-0770

адрес электронной почты [belarus.info@swixxbiopharma.com](mailto:belarus.info@swixxbiopharma.com)

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Юридический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

Фактический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

тел.: +7 727 355 85 05

адрес электронной почты [kazakhstan.info@swixxbiopharma.com](mailto:kazakhstan.info@swixxbiopharma.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(002482)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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

Установление пострегистрационных мер.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодную экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.