

ҚР Денсаулық сақтау министрлігі
тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
Комитеті Төрағасының
2019 жылғы 07 маусымда
№ N021807 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Алеценза

▼ *Осы дәрілік зат қосымша мониторинг жүргізілетін топқа жатады, бұл оның қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау саласының қызметкерлерінің байқалған кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеп отыруын өтінеміз.*

Саудалық атауы

Алеценза

Халықаралық патенттелмеген атауы

Алектиниб

Дәрілік түрі

150 мг капсулалар

Құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат - 161.33 мг алектиниб гидрохлориді (150 мг алектинибке баламалы)

қосымша заттар: лактоза моногидраты, гидроксипропилцеллюлоза, натрий лаурилсульфаты, кальций карбоксиметилцеллюлозасы, магний стеараты

капсуланың құрамы: каррагинан, калий хлориді, титанның қостотығы (E171), карнауб балауызы, жүгері крахмалы, гипромеллоза, баспалық сия*

* Баспалық сияның құрамы: темірдің (III) қызыл тотығы (E 172) - 5.0%, темірдің (III) сары тотығы (E 172) - 5.5%, индиготин алюминий лагы FD&C №2 (E 132) - 13.0%, карнауб балауызы - 3.5%, ақ шеллак - 21.0%, глицерил моноолеаты - 0.5%, бутанол - 30.5%, сусыз этанол - 21.0%.

Сипаттамасы

Ақ немесе сарғыш-ақ түсті корпусы мен қақпағы бар, өлшемі «1», капсуланың қақпағында қара түсті сиямен жазылған «ALE» және корпусында «150 mg» таңбасы бар қатты желатинді капсулалар.

Капсуланың ішіндегісі – ақ немесе ашық-сары түсті ұнтақ. Ұсақ түйіршіктердің болуына рұқсат етіледі.

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Алектиниб АТХ коды L01XE36

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Алектинибтің және оның негізгі белсенді метаболитінің (M4) фармакокинетикалық қасиеттері АЛК-оң ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (ҰЖӨО) бар пациенттерде зерттелді. Алектинибтің тепе-тең жағдайдағы орташа геометриялық C_{max} , C_{min} және AUC_{0-12} мәндері, сәйкесінше, шамамен 665 нг/мл, 572 нг/мл және 7430 нг*сағ./мл құрайды. M4 метаболитінің тепе-тең жағдайдағы C_{max} , C_{min} және AUC_{0-12} мәндерінің медианасы, сәйкесінше, 246 нг/мл, 222 нг/мл және 2810 нг*сағ./мл жуықты құрайды.

Абсорбциясы

Тамақтан кейін күніне екі рет 600 мг дозада пероральді түрде қабылдағаннан кейін алектинибтің ең жоғары концентрациясы (T_{max}) шамамен 4-6 сағаттан соң білінеді.

Күніне екі рет 600 мг дозада үздіксіз қабылдағанда алектиниб тепе-тең концентрацияға 7 күн ішінде жетеді. Күніне екі рет 600 мг дозада қабылдағанда жиналып қалу коэффициенті шамамен 6 есе жоғары болады. Препаратты тамақпен бірге қабылдаған жағдайда 300-ден 900 мг-ге дейінгі дозалар ауқымында пропорционалды түрде дозалау мақсатқа сай келеді.

Препаратты тамақпен бірге қабылдағанда алектиниб капсуласының абсолюттік биожетімділігі 36.9%-ды құрайды.

Бір реттік пероральді 600 мг дозаны құрамында майы көп жоғары калориялы тамақпен бірге қабылдағаннан кейін, препаратты ашқарынға қабылдаумен салыстырғанда, алектиниб және белсенді M4 метаболиті экспозициясының шамамен 3 есе артқаны білінеді.

Таралуы

Алектиниб және оның негізгі M4 метаболиті, белсенді заттардың концентрациясына қарамай, адам плазмасының ақуыздарымен байланысуының жоғарылығымен (>99%) сипатталады. Алектинибтің және M4 метаболитінің қандағы және қан плазмасындағы орташа концентрациялары *in vitro*, сәйкесінше, 2.64 және 2.50 құрайды.

Вена ішіне енгізгеннен кейін алектинибтің тепе-тең жағдайда (V_{ss}) таралу көлемінің геометриялық медианасы 475 л кұрайды, бұл тіндерге кең таралғандығын айғақтайды.

Алектиниб р-гликопротеин субстраты болып табылмайды. Алектиниб және М4 метаболиті сүт безі обыры резистенттілігі ақуызының (BCRP) немесе органикалық аниондардың тасымалдаушы 1В1/В3 (OATP) полипептидінің субстраттары болып табылмайды.

Метаболизмі

СҮР3А4 алектинибтің және оның негізгі М4 метаболитінің метаболизміне ұйтқы болатын цитохром жүйесінің негізгі изоферменті болып табылады, оның алектинибтің метаболизміне қатысуы 40-50%-ды кұрайды. Алектиниб және М4 метаболит таңбаланған компоненттердің жалпы мөлшерінің 76%-ын кұрайтын, плазмадағы негізгі айналымдағы заттар болып табылады. "Метаболит/аталық молекуласы" орташа қатынасы стационарлық жағдайда 0.399 кұрайды.

М1b метаболитінің және оның М1a изомерінің түзілуі, сірә, СҮР изоферменттерінің (СҮР3А айырмашылығы бар изозимдерді қоса) және альдегиддегидрогеназа (АДГ) ферменттерінің біріктірілімімен катализденеді.

Алектиниб клиникалық тұрғыдан маңызды концентрацияларда және оның негізгі белсенді М4 метаболиті СҮР1А2, СҮР2В6, СҮР2С9, СҮР2С19 немесе СҮР2D6 ферменттерін *in vitro* тежемейді. Алектиниб клиникалық тұрғыдан маңызды концентрацияларда OATP1В1/OATP1В3, OAT1, OAT3 немесе OAT2 белсенділіктерін *in vitro* тежемейді.

Шығарылуы

Препараттың үлкен бөлігі ішек арқылы (97.8%), аздаған бөлігі (0.46 %) бүйрек арқылы шығарылады. Алектинибтің немесе М4 метаболитінің, сәйкесінше, 84%-ы және 5.8%-ы өзгермеген күйінде ішек арқылы шығарылады.

Алектинибтің болжамды клиренсі сағатына 81.9 л кұрайды. Алектинибтің жартылай ыдырауының жеке кезеңдерінің медианасы 32.5 сағатты кұрайды. М4 үшін тиісті мәндер, сәйкесінше, сағатына 217 л және 30.7 сағатты кұрайды.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Бүйрек функциясының бұзылуы

Алектинибтің және белсенді М4 метаболитінің аздаған мөлшері өзгермеген күйінде несеппен бірге шығарылады (дозаның <0.2%-ы). Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылулары бар және бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде алектиниб және М4 көрсеткіштері ұқсас. Бүйрек функциясының орташа және ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде алектинибтің фармакокинетикасы зерттелген жоқ.

Бауыр функциясының бұзылуы

Алектинибтің шығарылуы көбінесе бауырда метаболизм арқылы жүретіндіктен, бауыр функциясының бұзылуы алектинибтің және/немесе оның негізгі М4 метаболитінің плазмадағы концентрациясының жоғарылауымен жүзеге асырылады. Бауыр функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттердің және бауыр функциясы бұзылмаған пациенттердің алектиниб және М4 экспозициясының көрсеткіштерінде айырмашылықтар жоқ.

Алектинибтің пероральді бір реттік 300 мг дозасын қабылдағаннан кейін бауыр функциясының ауыр (Чайлд Пью бойынша С класы) бұзылуы бар пациенттерде алектинибтің C_{max} өзгеріссіз қалды. М4 метаболитінің C_{max} және AUC_{inf} мәндері, сәйкесінше, 39%-ға және 34%-ға төмен болды, және салыстыру нәтижесінде, алектинибтің және М4 метаболитінің экспозициялары (AUC_{inf}) бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде, дені сау ерікті адамдардағы осындай параметрлермен салыстырғанда, 1.8 есе жоғары болды.

Бауыр функциясының орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) жеткіліксіздігі бар пациенттерде алектиниб экспозициясының аздап жоғарылағаны байқалды. Мұндайда билирубин, альбумин деңгейлерінің немесе протромбин уақытының ауытқулары байқалған жоқ, осыған байланысты осы пациенттер метаболизмдік белсенділігі төмендеген, бауыр функциясының орташа жеткіліксіздігі бар пациенттердің бейінің толық көрсете алмайды.

Пациенттің жасының, дене салмағының, нәсілдік тегінің және жынысының ықпалы

Алектинибтің және М4 метаболитінің жүйелік экспозициясына жастың, дене салмағының, нәсілдің және жыныстың клиникалық тұрғыдан маңызды ықпалы жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Алектиниб ALK тирозинкиназасының (анапластикалық лимфоманың киназалары) және RET протонкогеннің жоғары селективті тежегіші болып табылады. ALK тирозинкиназасы белсенділігінің тежелуі, STAT 3 және PI3K/AKT қоса, дабылдардың кейіннен берілу жолдарының бөгеттелуіне, және ісік жасушаларының жойылуына (апоптоз) әкеледі.

Алектиниб, кризотинибке резистенттілікке жауапты мутацияны қоса, ALK ферментінің мутацияланатын түрлеріне қарсы белсенді. Алектинибтің негізгі (М4) метаболиті осыған ұқсас белсенділікке ие.

Қолданылуы

- ALK-позитивті үдемелі ұсақ жасушалы емес өкпе обыры бар ересек пациенттерде алғашқы желілі емде монотерапия ретінде
- бұрын кризотинибпен ем қабылдаған ALK-позитивті үдемелі ұсақ

жасушалы емес өкпе обыры бар ересек пациенттерде монотерапия ретінде

Қолдану тәсілі және дозалары

Алеценза препаратымен емдеуді тәжірибелі онкологтың мұқият бақылауымен жүргізген жөн.

Препаратты тағайындар алдында ҰЖӨО бар пациенттерде ALK мутациясының статусын анықтауға валидацияланған тест жүргізу керек.

Дозалануы

Алеценза препаратының ұсынылған дозасы тамақпен бірге күніне екі рет 600 мг (150 мг төрт капсула) құрайды (жалпы тәуліктік доза – 1200 мг).

Бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттерде емдеуді тамақпен бірге күніне екі рет бастапқы 450 мг дозадан бастау керек (жалпы тәуліктік доза – 900 мг).

Емдеу курсының ұзақтығы

Алеценза препаратымен емдеуді ауру өршігенге немесе уыттылықтың жақпаушылығы дамығанға дейін жалғастырған жөн.

Кейінге қалдырылған немесе өткізіп алған дозалар

Егер препараттың жоспарланған дозасын өткізіп алса, пациент келесі дозаны қабылдағанға дейін 6 сағат қалған кездегі жағдайларды қоспағанда, компенсациялайтын дозаны қабылдауы мүмкін. Өткізіп алған дозаның орнын толтыру үшін екі дозаны бір мезгілде қабылдауға болмайды. Егер препаратты қабылдағаннан кейін құсу пайда болса, келесі дозаны тағайындалған уақытта қабылдаған жөн.

Дозаны түзету

Жағымсыз құбылыстарды басу үшін дозаны төмендету, емдеуді уақытша доғару немесе тоқтату қажет болуы мүмкін. Препараттың дозасын жағымдылығына байланысты күніне екі рет 150 мг адыммен азайту керек. Емдеу күніне екі рет қабылданатын 300 мг доза жақпаған жағдайда толық тоқтатылуы тиіс.

Дозаны түзету жөніндегі нұсқаулар 1 және 2-кестелерде берілген.

1-кесте. Дозаны қысқарту сызбасы

Дозаны қысқарту	Ұсынылатын доза
Бастапқы доза	Күніне екі рет 600 мг
Бірінші қысқарту	Күніне екі рет 450 мг
Екінші қысқарту	Күніне екі рет 300 мг

2-кесте. Белгілі бір жағымсыз реакциялар кезінде дозаларды түзету

СТСАЕ сәйкес жағымсыз реакциялар класы	Нұсқаулар
Ауырлығы әртүрлі дәрежедегі ӨИА/пневмонит	ӨИА/пневмониттің басқа потенциалды себептері табылмаса, препарат қабылдауды дереу доғару және толық тоқтату керек.

<p>Ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі АЛТ немесе АСТ деңгейінің жоғарылауы (ҚЖШ > 5 есе жоғарылауы) ҚЖШ ≤ 2- есе асатын билирубиннің жалпы деңгейінің жоғарылауы</p>	<p>Көрсеткіштер бастапқы деңгейіне дейін қалпына келгенше немесе ≤ 1 дәрежеге дейін қалпына келгенше (ҚЖШ ≤ 3 есе басым) уақытша тоқтата тұру, кейіннен азайтылған дозада қабылдауды қайта жаңғырту керек (1-кестені қараңыз).</p>
<p>Ауырлығы ≥ 2 дәрежедегі АЛТ немесе АСТ деңгейлерінің (ҚЖШ ≥ 3 есе жоғарылауы), ҚЖШ > 2 есе асатын билирубиннің холестаза немесе гемолиз жоқ болғандағы жалпы деңгейінің жоғарылауы</p>	<p>Препаратпен емдеуді тоқтату керек</p>
<p>2 немесе 3 дәрежедегі брадикардия^a (симптоматикалық, медициналық көзқарас тұрғысында күрделі және маңызды болуы мүмкін; медициналық араласымды қолдану көрсетілген)</p>	<p>Емдеуді симптомдар ≤ 1 дәрежеге дейін басылғанға дейін (симптомсыз брадикардия) немесе жүректің жиырылу жиілігі (ЖЖЖ) минутына ≥ 60 соғуға жеткенге дейін уақытша тоқтата тұру керек. Брадикардияны туындатуға қабілеті белгілі бірге қабылданатын басқа да дәрілік заттардың, сондай-ақ гипертензияға қарсы дәрілік заттардың ықпалына баға беру қажет. Бірге қабылданатын дәрілік препаратты анықтағаннан және қабылдауды тоқтатқаннан немесе оның дозасын түзеткеннен кейін мұның алдындағы дозада, ≤ 1 дәрежеде қалпына келгеннен кейін (симптомсыз брадикардия) немесе ЖЖЖ минутына ≥ 60 соғуға жеткеннен кейін, қабылдауды қайта жаңғыртуға болады. Егер бірге қабылданған дәрілік препараттың ықпалы байқалмаса, немесе бірге қабылдап жүрген дәрілік препаратты қабылдау тоқтатылмаса немесе олардың дозасы түзетілмесе, 1 дәрежеге дейін басылғаннан кейін (симптомсыз брадикардия) немесе ЖЖЖ минутына ≥ 60 соғуға жеткеннен кейін, қабылдауды азайтылған дозада (1-кестені қараңыз) қайта жаңғыртуға болады.</p>
<p>4 дәрежедегі брадикардия^a (өмірге қауіп төндіреді, шұғыл медициналық араласымды қолдану көрсетілген)</p>	<p>Егер бірге қабылданған дәрілік препараттың ықпалы байқалмаса, препаратпен емдеуді толық тоқтату керек. Бірге қабылданатын дәрілік препаратты анықтағаннан және қабылдауды тоқтатқаннан немесе оның дозасын түзеткеннен кейін мұның алдындағы дозада, ≤ 1 дәрежеде қалпына келгеннен кейін (симптомсыз брадикардия) немесе ЖЖЖ минутына ≥ 60 соғуға жеткеннен кейін, клиникалық көрсеткіштері бойынша жиі мониторингті қамтамасыз етіп, қабылдауды қайта жаңғыртуға болады. Ауру қайталанған жағдайда емдеуді толық тоқтату керек.</p>
<p>ҚЖШ > 5-есе асатын КФК деңгейінің</p>	<p>Бастапқы көрсеткіштер қалпына келгенше немесе</p>

жоғарылауы	ҚЖШ ≤ 2.5 есе жоғарылағанда емдеуді уақытша тоқтата тұру, кейіннен сол дозада қабылдауды қайта жаңғырту керек (1-кестені қараңыз).
ҚЖШ > 10 -есе асатын КФК деңгейінің жоғарылауы немесе ҚЖШ > 5 есе асатын КФК деңгейінің қайталап жоғарылауы	Бастапқы көрсеткіштер қалпына келгенше немесе ҚЖШ ≤ 2.5 есе жоғарылағанда емдеуді уақытша тоқтату, кейіннен азайтылған дозада қабылдауды қайта жаңғырту керек (1-кестені қараңыз).

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспаратаминотрансфераза; КФК = креатинфосфокиназа; СТСАЕ = АҚШ Ұлттық Обыр Институтының жағымсыз құбылыстар критерийлерінің жалпы терминологиясы; ӨИА = өкпенің интерстициальді ауруы; ҚЖШ = калыптың жоғарғы шегі

^a Жүректің жиырылу жиілігі минутына 60 рет соғудан аз (bpm).

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының жеңіл (Чайлд-Пью бойынша А класы) немесе орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауыр (Чайлд-Пью бойынша С класы) бұзылулары бар пациенттерде емдеуді күніне екі рет бастапқы 450 мг дозадан бастаған жөн (жалпы тәуліктік доза – 900 мг). Бауыр функциясының бұзылулары бар барлық пациенттерде бауыр функциясын бақылау ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының жеңіл бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Бүйрек функциясының орташа және ауыр бұзылулары бар пациенттерде препараттың қауіпсіздігі зерттелген жоқ. Алайда, алектинибтің бүйрек арқылы шығарылу көлемі мардымсыз болғандықтан, бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Егде жастағы пациенттер (65 жастан асқан)

65 жастағы және одан үлкен пациенттерде препаратты қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі жөніндегі шектеулі деректер егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес деп болжам жасауға негіз береді. 80 жастан асқан пациенттерде препараттың қауіпсіздігі және тиімділігі жөнінде деректер жоқ.

Балалар

Алеценза препаратын 18 жасқа дейігі балалар мен жасөспірімдерде қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

Шамадан тыс дене салмағы (>130 кг)

Дене салмағы шамадан тыс (>130 кг) пациенттерде алектиниб экспозициясы деңгейінің төмендігіне айғақтамалар жоқ болғанына қарамастан, алектиниб тіндерде кең таралады.

Қолдану тәсілі

Алеценза препараты ішке қабылдауға арналған. Қатты капсулаларды алдын

ала ашпай немесе ерітпей, тұтастай жұту қажет. Препаратты тамақ ішу кезінде қабылдау керек.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейініне қысқаша сипаттама

Өте көбірек таралған жағымсыз реакциялар (ЖР): іш қату, ісінулер, соның ішінде шеткері ісінулер, ісінушілік, жайылған ісіну, қабақтың ісінуі, периорбитальді ісіну, беттің ісінуі және жергілікті ісінулер), миалгия, соның ішінде миалгия және қаңқа-бұлшықет ауыруы.

ЖР даму жиілігі былайша белгіленеді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) және өте сирек ($< 1/10000$). Әрбір санатта жағымсыз реакциялар олардың ауырлық дәрежесінің кему ретімен берілген.

3-кесте. Алеценза препаратымен емдеу кезіне байқалған жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класс Жағымсыз реакциялар (MedDRA)	Алеценза		
	Барлық дәрежедегі ЖР (%)	Даму жиілігі (барлық дәрежелері)	3-4 дәрежедегі ЖР (%)
Қан түзу жүйесі және лимфалық жүйе			
Анемия ¹⁾	17	Өте жиі	3.0
Жүйке жүйесі			
Дәмнің бұзылулары ²⁾	5.2	Жиі	0.2
Көру мүшесі			
Көрудің бұзылулары ³⁾	8.6	Жиі	0
Жүрек-қан тамыр жүйесі			
Брадикардия ⁴⁾	8.9	Жиі	0
Тыныс алу, кеуде қуысының ағзалары және көкірек ортасы			
Өкпенің интерстициальді ауруы/ пневмонит	0.7	Жиі емес	0.2
Асқазан-ішек жолы			
Іштің қатуы	35	Өте жиі	0
Жүректің айнуы	19	Өте жиі	0.5
Диарея	16	Өте жиі	0.7
Құсу	11	Өте жиі	0.2
Стоматит ⁵⁾	3.0	Жиі	0
Гепатобилиарлы жүйе			
Гипербилирубинемия ⁶⁾	18	Өте жиі	3.2
АСТ деңгейінің жоғарылауы	15	Өте жиі	3.7
АЛТ деңгейінің жоғарылауы	14	Өте жиі	3.7
Сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы	6.2	Жиі	0.2
Дерілік гепатит ⁷⁾	0.7	Жиі емес	0.7
Тері және теріасты тіндері			

Бөртпе ⁸⁾	18	Өте жиі	0.5
Фотосезімталдық	9.1	Жиі	0.2
Сүйек-бұлшықет және дәнекер тіндері			
Миалгия ⁹⁾	28	Өте жиі	0.7
Креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы	10	Өте жиі	3.2
Бүйрек және несеп шығару жүйесі			
Креатинин деңгейінің жоғарылауы	7.2	Жиі	0.7*
Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі	1.0	Жиі	1.0*
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар			
Ісіну ¹⁰⁾	30	Өте жиі	0.7
Зертханалық және аспаптық деректер			
Дене салмағының артуы	12	Өте жиі	0.7

* 5-ші дәрежедегі ЖДР-ді қоса

¹⁾ Анемия жағдайларын және гемоглобин деңгейінің төмендеуін қоса.

²⁾ Дисгевзия және гипогевзия жағдайларын қоса

³⁾ Көрудің бұлдырауы, көрудің бұзылулары, шыны тәріздес дененің беткейлік бұлыңғырлануы, көру жітілігінің төмендеуі, астиопия және диплопия жағдайларын қоса.

⁴⁾ Брадикардия және синустық брадикардия жағдайларын қоса.

⁵⁾ Стomatит және ауыз қуысы шырышты қабығының ойық жаралану жағдайларын қоса.

⁶⁾ Билирубиннің қандағы деңгейінің жоғарылау жағдайларын, гипербилирубинемияны және байланысқан билирубин деңгейлерін қоса.

⁷⁾ Дәрілік зат себебінен бауыры зақымдалған екі пациентті (MedDRA термині), сондай-ақ ауырлығы 4 дәрежедегі АСТ және АЛТ деңгейлері жоғарылаған, биопсияның нәтижелері бойынша бауыры дәрілік заттан зақымданғаны тіркелген бір пациентті қоса.

⁸⁾ Бөртпе, макулопапулезді бөртпе, акне түріндегі дерматит, эритема, жайылған бөртпе, папулезді бөртпе, қыштитын бөртпе, макулезді бөртпе және эксфолиативті бөртпе жағдайларын қоса.

⁹⁾ Миалгия және бұлшықет-қаңқаның ауыру жағдайларын қоса.

¹⁰⁾ Шеткері ісіну, ісінушілік, жайылған ісіну, қабақтың ісінуі, периорбитальді ісіну, беттің ісінуі және жергілікті ісінулер жағдайларын қоса.

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)/пневмонит

Алеценза препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ауыр ӨИА/пневмониттің даму жағдайлары білінді. Ауырлығы 3-дәрежедегі ӨИА бар 1 пациенттің емдеуді тоқтатуды қажет еткені анықталды. Ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі ӨИА/пневмониттері кризотиниб қабылдаған пациенттерде байқалды, ал сол уақытта Алеценза препаратын қабылдаған пациенттер арасында ӨИА/пневмониттер тіркелген жоқ. ӨИА аясында өліммен аяқталу жағдайлары тіркелген жоқ. Емдеу кезінде пациентті пневмонитке тән өкпелік симптомдардың дамуы тұрғысында бақылау ұсынылады.

Гепатотоксикалық

3-4 дәрежедегі АСТ/АЛТ белсенділігі жоғарылаған екі пациентте бауырдың гистологиялық тұрғыдан анықталған, бауырдың дәрілерден зақымдануы, пациенттердің біреуінде – ауырлығы 4 дәреже байқалды. Екі жағдайда да

емдеуді тоқтату қажет болды. Алеценза препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерде АСТ және АЛТ деңгейлерінің, көбіне ауырлығы 1 және 2 дәрежеде, сирек - 3 дәрежеде жоғарылағаны білінді. АСТ/АЛТ белсенділігінің жоғарылауы әдетте емдеудің алғашқы 3 айы ішінде байқалды, өтпелі болды және емдеуді уақытша доғарғаннан немесе дозаны төмендеткеннен кейін басылды. Сирек жағдайларда АСТ және АЛТ белсенділігінің жоғарылауы емдеуді тоқтатуды қажет етуге себепші болды. 3 және 4 дәрежедегі АСТ немесе АЛТ белсенділігінің жоғарылауы, кризотиниб қабылдаған пациенттерге қарағанда, Алеценза препаратын қабылдаған пациенттерде сирек байқалды.

Алеценза препаратымен ем қабылдаған пациенттерде билирубин деңгейінің жоғарылағаны білінді. Тіркелген жағдайлардың көбісінің ауырлығы 1 және 2 дәрежеде болды, ауырлығы 3 дәрежедегі реакциялар сирек білінді. Билирубин деңгейінің жоғарылау жағдайлары әдетте емдеудің алғашқы 3 айы ішінде тіркелді, өтпелі болды және дозаны төмендеткеннен кейін басылды. Кейбір пациенттерде дозаны түзету немесе емдеуді тоқтату қажет етілді. 3 немесе 4 дәрежедегі билирубин деңгейінің жоғарылауы Алеценза препаратын қабылдаған пациенттерде байқалды, ал сол уақытта кризотиниб қабылдаған пациенттерде осындай жағдайлар тіркелген жоқ.

Сілтілік фосфатазаның қалыпты деңгейінде, АЛТ немесе АСТ деңгейлерінің ҚЖШ-тен ≥ 3 есе астамға және жалпы билирубиннің ҚЖШ-тен ≥ 2 еседен астамға бір мезгілде жоғарылағаны бір пациентте білінді.

АЛТ, АСТ және жалпы билирубин деңгейлерін бақылауды қоса, пациенттердің бауыр функциясына мониторингті қамтамасыз ету керек.

Брадикардия

Ауырлығы 1 және 2 дәрежедегі брадикардия жағдайлары тіркелді. Ауырлығы ≥ 3 дәрежедегі брадикардия байқалған жоқ. Алеценза препаратымен ем қабылдаған 365 пациенттің 66-ында дозаны қабылдағаннан кейін ЖЖЖ минутына 50 соғудан төмен болды. ЖЖЖ минутына 50 соғудан төмендеуі пациенттерде Алеценза препаратын және кризотинибті қабылдағаннан кейін байқалды. Брадикардияның тіркелген көріністерінің біреуі де Алеценза препаратын қабылдауды тоқтату қажеттілігіне себепші болған жоқ.

Айқын миалгия және КФК деңгейінің жоғарылауы

Миалгия және бұлшықет-қаңқа ауыруы жағдайлары жөнінде мәлімделді. Жағдайлардың көбісінің ауырлығы 1 және 2 дәрежеде болды, ауырлығы 3 дәрежедегі ЖР 3 пациентте білінді. Препараттың дозасын түзету екі пациентте ғана қажет болды; емдеуді тоқтату қажет болған жоқ. Ауырлығы 3 дәрежедегі КФК-нің жоғарылауы дамығанға дейінгі орташа уақыт 14 күнді құрады. Кейбір пациенттерде КФК деңгейінің жоғарылауына байланысты дозаны түзету қажеттілігі туындады; КФК деңгейінің жоғарылауы аясында препаратпен емдеу тоқтатылған жоқ. Ауырлығы 3

дәрежедегі КФК деңгейінің жоғарылауы Алеценза препаратын қабылдаған пациенттерде және кризотиниб қабылдаған пациенттерде туындады; ауырлығы 3 дәрежедегі КФК деңгейінің жоғарылауына дейінгі уақыт медианасы, сәйкесінше, 27.5 күнді және 369 күнді құрады.

Асқазан-ішек жолы (АІЖ) тарапынан бұзылулар

АІЖ тарапынан өте жиірек көрініс берген ЖР іштің қатуы, жүректің айнуы және құсу болды. Реакциялардың көбісі ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде сипатталды; ауырлығы 3 дәрежедегі диарея, жүректің айнуы және құсу жөнінде мәлімделді. Емдеуді тоқтатуды қажет еткен жоқ. Іштің қатуы, жүректің айнуы, диарея және (немесе) құсу басталғанға дейінгі медиана уақыты 21 күнді құрады. Емдеудің алғашқы айынан кейін ЖР даму жиілігі төмендеді. Алеценза препаратын қабылдаған бір пациентте ауырлығы 4 дәрежедегі жүректің айнуы; кризотиниб қабылдаған пациенттерде ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі жүректің айнуы, құсу және диареялар да тіркелді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- алектинибке немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық
- галактоза жақпаушылығы, лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- жүктілік
- лактация кезеңі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік заттардың алектинибке ықпалы

СҮР3А4 алектиниб метболизміне, сондай-ақ негізгі белсенді метаболит М4 метболизміне де жанамалау әсер ететін негізгі фермент болып табылады, бұл ретте СҮР3А қатысуымен препараттың жалпы метболизмінің 40%-50%-ы жүреді. М4 метаболиті АЛК қарсы *in vitro* ұқсас әсерді және белсенділікті көрсетті.

СҮР3А индукторлары

Рифампициннің (СҮР3А күшті индукторы) 600 мг пероральді дозасын күніне бір рет алектинибтің 600 мг бір дозасымен бірге қабылдау соңғысының C_{max} және AUC_{inf} мәндерінің, сәйкесінше, 51%-ға және 73%-ға төмендеуіне және М4 метаболитінің C_{max} және AUC_{inf} , сәйкесінше, 2.20 және 1.79 есеге жоғарылауына әкеледі. Алектинибтің және М4 метаболитінің біріккен экспозициясына ықпалы мардымсыз, C_{max} және AUC_{inf} мәндерін, сәйкесінше, 4%-ға және 18%-ға төмендетеді. Сондықтан Алеценза препаратын СҮР3А индукторларымен бірге қолданғанда Алеценза препаратының дозасын түзету қажет болмайды. СҮР3А күшті индукторларын (соның ішінде карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин,

рифабутин, рифампицин және шайқурай (*Hypericum perforatum*) препараттары) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде тиісті мониторингті қамтамасыз ету қажет.

СҮРЗА тежегіштері

Позаконазолдың (СҮРЗА күшті тежегіші) 400 мг бірнеше пероральді дозаларын күніне екі рет, және алектинибтің 300 мг дозасын бірге енгізу алектинибтің C_{max} және AUC_{inf} 1.18 және 1.75 есеге төмендеуіне және М4 метаболитінің C_{max} және AUC_{inf} , сәйкесінше, 71%-ға және 25%-ға төмендеуіне әкеледі. Алектинибтің және М4 метаболитінің біріккен экспозициясына ықпалы мардымсыз, C_{max} мәнін 7%-ға және AUC_{inf} мәнін 1.36 есеге төмендетеді. Сондықтан Алеценза препаратын СҮРЗА тежегіштерімен бірге қолданғанда Алеценза препаратының дозасын түзету қажет емес. СҮРЗА күшті тежегіштерін (соның ішінде ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, грейпфруттар немесе апельсиндердің ащы сорты) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде тиісінше мониторингті қамтамасыз ету қажет.

Асқазан сөлінің рН-ын арттыратын дәрілік заттар

Эзомепразолды, протонды сорғы тежегішін, күніне бір рет 40 мг дозада көп реттік қабылдау алектинибтің және М4 метаболитінің біріккен экспозициясына клиникалық тұрғыдан маңызды әсерін тигізген жоқ. Сондықтан протонды сорғы тежегіштерін немесе асқазан ішіндегі заттардың рН-ын арттыратын дәрілік заттармен (H₂-гистаминдік рецепторлардың антагонистері немесе антацидтер) бірге қабылдау Алеценза препаратының дозасын түзетуді қажет етпейді.

Тасымалдаушы жүйелердің алектинибтің таралуына ықпалы

М4 метаболиті Р-гликопротеиннің (Р-gp) субстраты болып табылады. Алектиниб Р-gp тежейтін болғандықтан, Р-gp тежегіштерімен бірге емдеген кезде М4 экспозициясына тиісінше ықпалын тигізуі екіталай.

Алектинибтің басқа дәрілік заттарға ықпалы

Р-gp субстраттары

Алектиниб және оның негізгі белсенді М4 метаболиті *in vitro* (Р-gp) эффлюкстік тасымалдаушының белсенділігін тежейді. Демек, алектиниб және М4 бірге енгізілген Р-gp субстраттарының плазмадағы концентрациясын арттыруы мүмкін. Алеценза препаратын Р-gp субстраттарымен (дигоксин, дабигатран этексилаты, топотекан, сиролимус, эверолимус, нилотиниб және лапатиниб) бірге қолданғанда тиісті мониторингті қамтамасыз ету ұсынылады.

BCRP субстраттары

Алектиниб және М4 *in vitro* сүт бездері обыры резистенттілігі ақуызының (BCRP) эффлюкстік тасымалдаушысының тежегіштері болып табылады. Демек, алектиниб және М4 бірге енгізілетін BCRP субстраттарының

плазмадағы концентрацияларының артуына әкелуі мүмкін. Алеценза препаратын BCRP субстраттарымен (метотрексат, митоксантрон, топотекан және лапатиниб) бірге қолданғанда тиісті мониторингті қамтамасыз ету ұсынылады.

СҮР субстраттары

Алектиниб және М4 *in vitro* СҮР3А4-тің әлсіз, уақытқа тәуелді тежелуін көрсетті. Алектиниб клиникалық концентрацияларда СҮР3А4 және СҮР2В6 индукциялануының әлсіз потенциалымен сипатталады.

Алектинибті 600 мг дозада көп реттік қабылдау мидазоламның (2 мг), сезімтал СҮР3А субстратының, экспозициясына ықпалын тигізбейді. Осыған байланысты Алеценза препаратының дозасын СҮР3А субстраттарын бірге қабылдағанда түзету қажет болмайды.

СҮР3А4-тен басқа, СҮР2В6 және PXR-мен реттелетін ферменттердің индукциялану қаупін толық жоққа шығаруға болмайды. Оральді контрацептивтердің тиімділігі төмендеуі мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)/пневмонит

ӨИА/пневмонит жағдайлары тіркелді. Пневмониттің өкпелік белгілерінің және симптомдарының дамуы тұрғысында пациенттерде мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету қажет. Егер ӨИА/пневмонит диагнозы бар пациенттерде ӨИА/пневмониттің басқа да потенциалды себептері байқалмаса, Алеценза препаратын қабылдауды дереу доғарған және толық тоқтатқан жөн.

Гепатоуыттылық

АЛТ және АСТ деңгейлерінің ҚЖШ-тен 5 есе астамға жоғарылау, сондай-ақ билирубин деңгейлерінің ҚЖШ-тен 3 еседен көбірекке жоғарылау жағдайлары білінді. Жағдайлардың көбісі емдеудің алғашқы 3 айы ішінде орын алды. 3-4 дәрежедегі АСТ/АЛТ деңгейі жоғарылаған екі пациентте биопсия нәтижелерімен айғақталған, бауырдың дәрілермен зақымданулары байқалды. Бір пациентте, сілтілік фосфатазаның қалыпты деңгейінде, АЛТ немесе АСТ деңгейлерінің ҚЖШ-тен ≥ 3 есе астамға және жалпы билирубиннің ҚЖШ-тен ≥ 2 еседен астамға бір мезгілде жоғарылағаны білінді.

Емдеуді бастар алдында, ал содан кейін емдеудің алғашқы 3 айы ішінде әрбір 2 апта сайын АЛТ, АСТ деңгейлерін бақылауды қоса, бауыр функциясына мониторингті қамтамасыз ету қажет. Осыдан кейін мониторинг мезгіл-мезгіл жүргізілуі тиіс, өйткені ЖР 3 ай өткеннен кейін орын алуы мүмкін, мұндайда көбіне аминотрансферазалар мен билирубин деңгейлерінің жоғарылағаны білінеді. ЖР ауырлық дәрежесіне байланысты препарат қабылдауды тоқтата тұрған және төмендетілген дозада қайта жаңғыртқан немесе 2-кестеде берілген нұсқауларға сәйкес толық тоқтатқан

жөн.

Айқын миалгия және КФК деңгейінің жоғарылауы

Миалгия немесе бұлшықет-қанқа ауыруының жағдайлары сипатталған. Пациенттерде ауырлығы 3 дәрежедегі КФК деңгейінің жоғарылағаны байқалды. КФК деңгейі 3 дәрежеге жоғарылағанға дейінгі орташа уақыт 14 күнді құрады.

Бұлшықеттердің ауыруын, жоғары сезімталдықты немесе әлсіздікті пациенттердің емдеуші дәрігерге мәлімдеп отыруы керектігіне кеңес берген жөн. КФК деңгейін анықтауды емдеудің алғашқы айы ішінде әрбір 2 апта сайын және симптомдары мәлімделген пациенттерде клиникалық көрсеткіштері бойынша жүргізу керек. КФК деңгейінің жоғарылау дәрежесінің нәтижесінде препарат қабылдауды тоқтата тұрған және, кейіннен дозаны қайта жаңғыртқан немесе төмендеткен жөн.

Брадикардия

Алеценза препаратын қабылдаған кезде симптоматикалық брадикардия білінуі мүмкін. ЖЖЖ және клиникалық көрсеткіштері бойынша артериялық қысымға мониторингті қамтамасыз ету қажет. Симптомсыз брадикардия жағдайында дозаны түзету қажет емес. Симптоматикалық брадикардия немесе өмірге қауіп төндіретін ЖР дамыған кезде брадикардияны туындату қабілеті белгілі бірге қабылданатын дәрілік заттарды, сондай-ақ гипертензияға қарсы дәрілік заттардың ықпалына баға беру керек, ал Алеценза препаратымен емдеуді 2-кестеде берілген нұсқауларға сәйкес түзеткен жөн.

Фотосезімталдық

Алеценза препаратымен емделу кезеңінде күн сәулесіне сезімталдықтың жоғары болатындығы жөнінде мәлімделді. Емдеу кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін, кем дегенде, 7 күн бойы күн көзінде ұзақ уақыт болуға жол бермеу ұсынылады. Күнге күйге профилактика жүргізу мақсатында сондай-ақ күннен қорғайтын көзілдірік және ерінге арналған ауқымы кең (UVA/UVB) және қорғаныш факторы жоғары (SPF \geq 50) бальзамды пайдалану ұсынылады.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер

Жүкті әйелдерге қолданғанда Алеценза препараты шаранаға жағымсыз әсерін тигізеді. Алеценза препаратын қабылдап жүрген, ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер емделу кезінде және, препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін, кем дегенде, 3 ай бойы контрацепцияның тиімділігі жоғары әдістерін пайдалануы тиіс.

Лактозаның жақпаушылығы

Препараттың құрамында лактоза бар. Галактоза жақпаушылығының, лактаза жеткіліксіздігінің немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясының сирек тұқым қуалайтын проблемалары бар пациенттердің препаратты қабылдамағандары жөн.

Натрийдің болуы

Ұсынылатын тәуліктік 1200 мг дозада 2.1 ммоль (немесе 48 мг) натрий бар. Бақыланатын натрий диетасын тағайындаған кезде осы фактіні ескерген жөн.

Жүктілік

Жүкті әйелдерге Алеценза препаратын пайдалану жөнінде деректер жоқ немесе шектеулі. Әсер ету механизмін ескерсек, препарат қабылдау шаранаға жағымсыз ықпалын тигізуі мүмкін. Ұрпақ өрбіту уыттылығына айғақтамалар бар.

Емшек емізу

Емшек сүтіне алектинибтің және оның метаболиттерінің өтетіндігі-өтпейтіндігі белгісіз. Жаңа туған нәрестелер және сәбилер үшін қауіптің болуы мүмкін екендігін жоққа шығаруға болмайды. Алеценза препаратымен емдеу кезінде емшек емізуді тоқтата тұру ұсынылады.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Препарат автомобильді басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне аздаған ықпалын тигізуі мүмкін. Симптоматикалық брадикардияның (синкопалар, бас айналу, артериялық қысымның төмендеуі) дамуы мүмкін екендігіне байланысты сақтық таныту керек.

Артық дозалануы

Доза асып кеткен жағдайда пациентті мұқият бақылау керек және, қажет болса, симптоматикалық ем жүргізген жөн. Спецификалық антидоты жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Ламинацияланған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 8 капсуладан салынған.

Пішінді 7 қаптама картон қорапшаға салынған.

4 қорапша медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

Сақтау шарттары

Жарықтан және ылғалдан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында, 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Экселла ГмбХ & Ко. КГ, Фойхт, Германия

Қаптаушы

Делфарм Милано С.р.л., Сеграте, Италия

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Рош Қазақстан» ЖШС

А26А3D8, Қазақстан Республикасы,

Алматы қ., Луганский к-сі, 137 үй

Тел.: +7 (727) 321 24 24

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