

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения РК  
от 07 июня 2019 г.  
№ N021807

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Алеценза

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, что позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

#### Торговое название

Алеценза

#### Международное непатентованное название

Алектиниб

#### Лекарственная форма

Капсулы 150 мг

#### Состав

Одна капсула содержит

*активное вещество* - алектиниба гидрохлорида 161.33 мг (эквивалентно алектинибу 150 мг)

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, кальция карбоксиметилцеллюлоза, магния стеарат

*состав капсулы:* каррагинан, калия хлорид, титана диоксид (E171), воск карнаубский, крахмал кукурузный, гипромеллоза, чернила печатные\*

\* Состав чернил печатных: железа (III) оксид красный (E 172) - 5.0%, железа (III) оксид желтый (E 172) - 5.5%, индигодин алюминиевый лак FD&C №2 (E 132) - 13.0%, воск карнаубский - 3.5%, шеллак белый - 21.0%, глицерил моноолеат - 0.5%, бутанол - 30.5%, этанол безводный - 21.0%.

#### Описание

Твердые желатиновые капсулы размером «1» с корпусом и крышечкой белого или желтовато-белого цвета, с маркировкой на крышечке капсулы «ALE» и «150 mg» на корпусе, выполненной чернилами черного цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или светло-желтого цвета. Допускается наличие мелких комочков.

### **Фармакотерапевтическая группа**

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

Алектиниб

Код АТХ L01XE36

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства алектиниба и его основного активного метаболита (М4) изучены у пациентов с АЛК-положительным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). Среднее геометрическое значение  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и  $AUC_{0-12}$  алектиниба в равновесном состоянии составляет приблизительно 665 нг/мл, 572 нг/мл и 7430 нг\*ч/мл, соответственно. Медиана значений  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и  $AUC_{0-12}$  М4 в равновесном состоянии составляет около 246 нг/мл, 222 нг/мл и 2810 нг\*ч/мл, соответственно.

#### **Абсорбция**

После перорального приема дозы 600 мг два раза в день после еды максимальные концентрации ( $T_{max}$ ) алектиниба отмечаются приблизительно через 4-6 часов.

Равновесная концентрация алектиниба достигается в течение 7 дней при непрерывном приеме дозы 600 мг два раза в день. Коэффициент накопления при приеме 600 мг два раза в день выше примерно в 6 раз. Целесообразно пропорциональное дозирование алектиниба в диапазоне доз от 300 до 900 мг при условии приема препарата с пищей.

Абсолютная биодоступность капсул алектиниба при приеме препарата с пищей составляет 36.9%.

После однократного перорального приема дозы 600 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров отмечается примерно 3-х кратное увеличение экспозиции алектиниба и активного метаболита М4 по сравнению с приемом препарата натощак.

#### **Распределение**

Алектиниб и его основной метаболит М4 характеризуются высокой связываемостью с белками плазмы человека (>99%), независимо от концентрации активного вещества. Средние концентрации алектиниба и М4 в крови и плазме крови *in vitro* составляют 2.64 и 2.50, соответственно. Геометрическая медиана объема распределения алектиниба в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) после внутривенного введения составляет 475 л, что свидетельствует об обширном распределении в тканях.

Алектиниб не является субстратом р-гликопротеина. Алектиниб и М4 не являются субстратами белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органических анионов (OATP)

1B1/B3.

#### *Метаболизм*

CYP3A4 является основным изоферментом системы цитохрома, опосредующим метаболизм алектиниба и его основного метаболита М4, его участие в метаболизме алектиниба составляет 40-50%. Алектиниб и М4 являются основными циркулирующими в плазме веществами, составляя 76% от общего количества меченых компонентов. Среднее отношение "метаболит/родительская молекула" в стационарном состоянии составляет 0.399.

Образование метаболита М1b и его изомера М1a, вероятно, катализируется комбинацией изоферментов CYP (включая изозимы, отличные от CYP3A) и ферментов альдегиддегидрогеназы (АДГ).

Алектиниб в клинически значимых концентрациях и его основной активный метаболит М4 *in vitro* не ингибируют CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Алектиниб в клинически значимых концентрациях *in vitro* не ингибирует активность OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 или OCT2.

#### *Выведение*

Большая часть препарата выводится через кишечник (97.8%), незначительная часть (0.46 %) - через почки. Через кишечник выводится 84% и 5.8% в виде неизмененного алектиниба или М4, соответственно.

Кажущийся клиренс алектиниба составляет 81.9 л/час. Медиана отдельных периодов полураспада алектиниба составляет 32.5 часа. Соответствующие значения для М4 составляют 217 л/час и 30.7 часа, соответственно.

#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

##### *Нарушение функции почек*

Незначительные количества алектиниба и активного метаболита М4 выводятся в неизмененном виде с мочой (<0.2% дозы). Показатели экспозиции алектиниба и М4 у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушений функции почек и нормальной функцией почек идентичны.

Фармакокинетика алектиниба у пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени не изучена.

##### *Нарушение функции печени*

Поскольку выведение алектиниба происходит преимущественно посредством метаболизма в печени, нарушение функций печени может обусловить повышение концентрации алектиниба и/или его главного метаболита М4 в плазме. Показатели экспозиции алектиниба и М4 у пациентов с нарушением функций печени легкой степени и у пациентов без нарушений функций печени различий не имеют.

После приема однократной пероральной дозы алектиниба 300 мг у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд Пью)  $C_{max}$  алектиниба оставалась без изменений. Значения  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  М4 были ниже на 39% и 34%, соответственно, и, в результате сравнения, экспозиции алектиниба и М4 ( $AUC_{inf}$ ) были в 1.8 раз выше у пациентов с тяжелым нарушением функции печени по сравнению с теми же

параметрами у здоровых добровольцев.

У пациентов с умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью наблюдалось незначительное повышение экспозиции алектиниба. При этом не наблюдалось отклонений уровней билирубина, альбумина или протромбинового времени, в связи с чем данные пациенты не могут полностью отражать профиль пациентов с умеренной печеночной недостаточностью со сниженной метаболической активностью.

*Влияние возраста, массы тела, расовой принадлежности и пола пациента*

Возраст, масса тела, раса и пол клинически значимого влияния на системную экспозицию алектиниба и М4 не имеют.

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Алектиниб является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназы ALK (киназы анапластической лимфомы) и протонкогена RET. Ингибирование активности тирозинкиназы ALK приводит к блокированию путей последующей передачи сигналов, включая STAT 3 и PI3K/AKT, и гибели опухолевых клеток (апоптоз).

Алектиниб активен против мутирующих форм фермента ALK, включая мутации, ответственные за резистентность к кризотинибу. Основной метаболит алектиниба (М4) обладает аналогичной активностью.

### **Показания к применению**

- в качестве монотерапии в терапии первой линии у взрослых пациентов с ALK-позитивным прогрессирующим немелкоклеточным раком легких
- в качестве монотерапии у взрослых пациентов с ALK-позитивным прогрессирующим немелкоклеточным раком легких ранее получавших лечение кризотинибом

### **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом Алеценза следует проводить под тщательным наблюдением опытного онколога.

Перед назначением препарата следует провести валидированный тест на определение статуса ALK мутации у пациентов с НМРЛ.

#### Дозирование

Рекомендуемая доза препарата Алеценза составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в день с пищей (общая суточная доза - 1200 мг).

Пациентам с имеющимся тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) лечение следует начинать с начальной дозы 450 мг два раза в день вместе с пищей (общая суточная доза - 900 мг).

#### Продолжительность курса лечения

Лечение препаратом Алеценза следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

#### Отложенные или пропущенные дозы

Если запланированная доза препарата пропущена, пациент может принять компенсирующую дозу, за исключением случаев, когда до принятия следующей дозы осталось 6 часов. Не следует принимать две дозы одновременно для компенсации пропущенной дозы. Если после приема препарата возникает рвота, следующую дозу следует принять в назначенное время.

### Коррекция дозы

Для купирования нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы, временное прерывание или отмена терапии. Дозу препарата следует уменьшать с шагом 150 мг два раза в день в зависимости от переносимости. Лечение должно быть полностью прекращено в случае непереносимости дозы 300 мг, принимаемой дважды в день.

Рекомендации по коррекции дозы приведены в Таблицах 1 и 2.

**Таблица 1. Схема сокращения дозы**

Сокращение дозы	Рекомендуемая доза
Начальная доза	600 мг два раза в день
Первое сокращение	450 мг два раза в день
Второе сокращение	300 мг два раза в день

**Таблица 2. Коррекция дозы при определенных нежелательных реакциях**

Класс нежелательной реакции согласно СТСАЕ	Рекомендации
ИБЛ/пневмонит любой степени тяжести	Немедленно прервать и полностью прекратить прием препарата, если не обнаружены другие потенциальные причины ИБЛ/пневмонита
Повышение уровней АЛТ или АСТ $\geq 3$ степени тяжести ( $> 5$ -кратное превышение ВГН) с $\leq 2$ -кратным превышением ВГН общего уровня билирубина	Временно приостановить терапию до восстановления показателей до исходного уровня или купирования до $\leq 1$ степени ( $\leq 3$ -кратное превышение ВГН), с последующим возобновлением приема в уменьшенной дозе (см. Таблицу 1)
Повышение уровней АЛТ или АСТ $\geq 2$ степени тяжести ( $\geq 3$ -кратное превышение ВГН), с $> 2$ -кратным превышением ВГН общего уровня билирубина в отсутствие холестаза или гемолиза	Прекратить лечение препаратом
Брадикардия <sup>a</sup> 2 или 3 степени (симптоматическая, может быть серьезной и значимой с медицинской точки зрения; показано медицинское вмешательство)	Временно приостановить лечение до купирования симптомов до $\leq 1$ степени (бессимптомной брадикардии) или достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) $\geq 60$ уд/мин. Оценить влияние других совместно принимаемых лекарственных средств с известной способностью вызывать брадикардию, а также антигипертензивных лекарственных средств. После выявления и прекращения приема совместно принимаемого лекарственного препарата или коррекции его дозы, возобновить прием в предыдущей дозе после восстановления

	до $\leq 1$ степени (бессимптомной брадикардии) или достижения ЧСС $\geq 60$ уд/мин. Если влияние другого совместно принимаемого лекарственного препарата не выявлено, или прием совместно принимаемых лекарственных препаратов не прекращен или не скорректирована их доза, возобновить прием в уменьшенной дозе (см. Таблицу 1) после купирования до 1 степени (бессимптомной брадикардии) или достижения ЧСС $\geq 60$ уд/мин.
Брадикардия <sup>a</sup> 4 степени (угрожающая жизни, показано срочное медицинское вмешательство)	Полностью прекратить лечение препаратом, если не выявлено влияние совместно принимаемого лекарственного препарата. После выявления и прекращения приема совместно принимаемого лекарственного препарата или коррекции его дозы, возобновить прием в предыдущей дозе после восстановления до $\leq 1$ степени (бессимптомной брадикардии) или достижения ЧСС $\geq 60$ уд/мин, с обеспечением частого мониторинга по клиническим показаниям. Полностью прекратить лечение в случае рецидива.
Повышение уровня КФК с $> 5$ -кратным превышением ВГН	Временно приостановить терапию до восстановления исходного показателя или $\leq 2.5$ -кратного превышения ВГН, с последующим возобновлением приема в той же дозе (см. Таблицу 1).
Повышение уровня КФК с $> 10$ -кратным превышением ВГН или повторное повышение уровня КФК с $> 5$ -кратным превышением ВГН	Временно приостановить терапию до восстановления исходного показателя или $\leq 2.5$ -кратного превышения ВГН, с последующим возобновлением приема в уменьшенной дозе (см. Таблицу 1).

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспаратаминотрансфераза; КФК = креатинфосфокиназа; СТСАЕ = Общая терминология критериев нежелательных явлений Национального Института Рака США; ИБЛ = интерстициальное заболевание легких; ВГН = верхняя граница нормы

<sup>a</sup> Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту (bpm).

### Особые категории пациентов

#### *Нарушение функции печени*

Для пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Пациентам с имеющимся тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) лечение следует начинать с начальной дозы 450 мг два раза в день (общая суточная доза - 900 мг). Рекомендуется контроль функции печени у всех пациентов с нарушениями функции печени.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с легкими нарушениями функции почек коррекция дозы не

требуется. Безопасность препарата у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек не изучалась. Однако, поскольку объем выведения алектиниба почками незначителен, коррекция дозы у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не требуется.

#### *Пожилые пациенты (старше 65 лет)*

Ограниченные данные о безопасности и эффективности применения препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше дают основания полагать, что у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Данные о безопасности и эффективности препарата у пациентов старше 80 лет отсутствуют.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата Алеценза у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

#### *Избыточная масса тела (>130 кг)*

Несмотря на отсутствие доказательств низкого уровня экспозиции алектиниба у пациентов с избыточной массой тела (>130 кг), алектиниб широко распределяется в тканях.

#### Способ применения

Препарат Алеценза предназначен для приема внутрь. Твердые капсулы необходимо проглатывать целиком, без предварительного открывания или растворения. Препарат следует принимать во время еды.

### **Побочные действия**

#### Краткая характеристика профиля безопасности

Наиболее распространенные нежелательные реакции (НР): запор, отеки, в том числе периферические отеки, отечность, генерализованный отек, отек век, периорбитальный отек, отек лица и локальные отеки), миалгия, включая миалгию и скелетно-мышечную боль).

Частота развития НР определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ). В каждой категории нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их тяжести.

**Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время лечения препаратом Алеценза**

Системно-органный класс Нежелательные реакции (MedDRA)	Алеценза		
	НР всех степеней (%)	Частота развития (все степени)	НР 3-4 степени (%)
<b>Система кроветворения и лимфатическая система</b>			
Анемия <sup>1)</sup>	17	Очень часто	3.0
<b>Нервная система</b>			
Нарушения вкуса <sup>2)</sup>	5.2	Часто	0.2
<b>Орган зрения</b>			

Нарушения зрения <sup>3)</sup>	8.6	Часто	0
<b>Сердечно-сосудистая система</b>			
Брадикардия <sup>4)</sup>	8.9	Часто	0
<b>Органы дыхания, грудной клетки и средостения</b>			
Интерстициальная болезнь легких / пневмонит	0.7	Нечасто	0.2
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>			
Запор	35	Очень часто	0
Тошнота	19	Очень часто	0.5
Диарея	16	Очень часто	0.7
Рвота	11	Очень часто	0.2
Стоматит <sup>5)</sup>	3.0	Часто	0
<b>Гепатобилиарная система</b>			
Гипербилирубинемия <sup>6)</sup>	18	Очень часто	3.2
Повышение уровня АСТ	15	Очень часто	3.7
Повышение уровня АЛТ	14	Очень часто	3.7
Повышение уровня щелочной фосфатазы	6.2	Часто	0.2
Лекарственный гепатит <sup>7)</sup>	0.7	Нечасто	0.7
<b>Кожа и подкожные ткани</b>			
Сыпь <sup>8)</sup>	18	Очень часто	0.5
Фоточувствительность	9.1	Часто	0.2
<b>Костно-мышечная и соединительная ткань</b>			
Миалгия <sup>9)</sup>	28	Очень часто	0.7
Повышение уровня креатинфосфокиназы	10	Очень часто	3.2
<b>Почки и мочевыводящая система</b>			
Повышение уровня креатинина	7.2	Часто	0.7*
Острая почечная недостаточность	1.0	Часто	1.0*
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>			
Отек <sup>10)</sup>	30	Очень часто	0.7
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>			
Увеличение массы тела	12	Очень часто	0.7

\* включая НЛР 5-й степени

<sup>1)</sup> Включая случаи анемии и снижения уровня гемоглобина.

<sup>2)</sup> Включая случаи дисгевзии и гипогевзии

<sup>3)</sup> Включая случаи помутнения зрения, нарушения зрения, плавающих помутнений в стекловидном теле, снижения остроты зрения, астиопии и диплопии.

<sup>4)</sup> Включая случаи брадикардии и синусовой брадикардии.

<sup>5)</sup> Включая случаи стоматита и изъязвления слизистой полости рта

<sup>6)</sup> Включая случаи повышения уровней билирубина в крови, гипербилирубинемии и повышение уровня связанного билирубина.

<sup>7)</sup> Включая двоих пациентов с обусловленным лекарственным средством повреждением печени (термин MedDRA), а также одного пациента с повышением уровней АСТ и АЛТ 4 степени тяжести, у которого было зарегистрировано обусловленное лекарственным средством повреждение печени по результатам биопсии печени.

<sup>8)</sup> Включая случаи сыпи, макулопапулезной сыпи, акнеформного дерматита, эритемы, генерализованной сыпи, папулезной сыпи, зудящей сыпи, макулезной сыпи и эксфолиативной сыпи.

<sup>9)</sup> Включая случаи миалгии и мышечно-скелетной боли.

<sup>10)</sup> Включая случаи периферического отека, отека, генерализованного отека, отека век, периорбитального отека, отека лица и локальных отеков.



### Описание некоторых нежелательных реакций

#### Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

У пациентов, получавших терапию препаратом Алеценза, отмечались случаи развития тяжелой ИБЛ/пневмонитов. ИБЛ 3-й степени тяжести, потребовавшая отмены терапии, отмечалась у 1 пациента. ИБЛ/пневмониты 3 или 4 степени тяжести наблюдались у пациентов, получавших кризотиниб, в то время как среди пациентов, получавших препарат Алеценза, ИБЛ/пневмониты не зарегистрированы. Случаев летального исхода на фоне ИБЛ зарегистрировано не было. Во время терапии рекомендуется наблюдение за пациентами на предмет развития характерных для пневмонита легочных симптомов.

#### Гепатотоксичность

У двух пациентов с повышением активности АСТ/АЛТ 3-4 степени наблюдалось гистологически подтвержденное лекарственное поражение печени, у одного из пациентов – 4 степени тяжести. В обоих случаях потребовалось прекращение терапии. У пациентов, получавших лечение препаратом Алеценза, отмечалось повышение уровня АСТ и АЛТ, чаще 1 и 2 степени тяжести, реже - 3 степени. Повышение активности АСТ/АЛТ обычно наблюдалось в течение первых 3 месяцев лечения, было транзиторным и купировалось после временного прерывания лечения или снижения дозы. В редких случаях повышение активности АСТ и АЛТ обусловило необходимость в прекращении лечения. Повышение активности АСТ или АЛТ 3 или 4 степени наблюдалось реже у пациентов, получавших препарат Алеценза, чем у пациентов, получавших кризотиниб. У пациентов, получавших лечение препаратом Алеценза, отмечалось повышение уровня билирубина. Большинство зарегистрированных случаев были 1 и 2 степени тяжести, реакции 3 степени тяжести отмечались реже. Случаи повышения уровня билирубина обычно регистрировались в течение первых 3 месяцев лечения, были преходящими и купировались после снижения дозы. У некоторых пациентов потребовалась коррекция дозы или прекращение терапии. Повышение уровня билирубина 3 или 4 степени наблюдалось у пациентов, получавших препарат Алеценза, в то время как у пациентов, получавших кризотиниб, подобные случаи не зарегистрированы.

Одновременное повышение уровней АЛТ или АСТ с  $\geq 3$ -кратным превышением ВГН и уровня общего билирубина с  $\geq 2$ -кратным превышением ВГН, при нормальном уровне щелочной фосфатазы, отмечалось у одного пациента.

Следует обеспечить мониторинг функции печени пациентов, включая контроль уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина.

#### Брадикардия

Зарегистрированы случаи брадикардии 1 и 2 степени тяжести. Брадикардии  $\geq 3$  степени тяжести не наблюдалось. У 66 из 365 пациентов, получавших лечение препаратом Алеценза, ЧСС после приема дозы была ниже 50 ударов в минуту. Снижение ЧСС ниже 50 ударов в минуту

наблюдалось у пациентов после приема препарата Алеценза и кризотиниб. Ни один из зарегистрированных эпизодов брадикардии не обусловил необходимость в прекращении приема препарата Алеценза.

#### Выраженная миалгия и повышение уровня КФК

Сообщалось о случаях миалгии и мышечно-скелетной боли. Большинство случаев были 1 и 2 степени тяжести, НР 3 степени тяжести были отмечены у 3 пациентов. Коррекция дозы препарата потребовалась только двум пациентам; отмены лечения не потребовалось. Среднее время до развития повышения КФК 3 степени тяжести составило 14 дней. Необходимость в коррекции дозы по поводу повышения уровня КФК возникла у некоторых пациентов; лечение препаратом на фоне повышения уровня КФК не отменяли. Повышение уровня КФК 3 степени тяжести наблюдалось у пациентов, получавших препарат Алеценза и у пациентов, получавших кризотиниб; медиана времени до повышения уровня КФК 3 степени тяжести составила 27.5 дней и 369 дней, соответственно.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Запор, тошнота, диарея и рвота были наиболее часто репортируемыми НР со стороны ЖКТ. Большинство реакций характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести; сообщалось о диарее, тошноте и рвоте 3 степени тяжести. Отмены терапии не потребовалось. Медианное время до начала возникновения запора, тошноты, диареи и (или) рвоты составило 21 день. Частота развития НР снижалась после первого месяца лечения. У одного пациента, получавшего препарат Алеценза наблюдалась тошнота 4 степени тяжести; случаи тошноты, рвоты и диареи 3 или 4 степени тяжести также зарегистрированы у пациентов, получавших кризотиниб.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к алектинибу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция
- беременность
- период лактации

### **Лекарственные взаимодействия**

#### Влияние других лекарственных средств на алектиниб

CYP3A4 является основным ферментом, опосредующим метаболизм как алектиниба, так и его основного активного метаболита М4, при этом с участием CYP3A проходит 40%-50% общего метаболизма препарата. М4 продемонстрировал схожее действие и активность против ALK *in vitro*.

#### Индукторы CYP3A

Совместный прием пероральных доз рифампицина 600 мг (мощного индуктора CYP3A) один раз в день с одной дозой 600 мг алектиниба, приводит к снижению  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  последнего на 51% и 73%, соответственно, и повышению  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  М4 в 2.20 и 1.79 раза,

соответственно. Влияние на совместную экспозицию алектиниба и М4 незначительно, со снижением  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  на 4% и 18%, соответственно. Таким образом, при совместном применении препарата Алеценза с индукторами СYP3A коррекции дозы препарата Алеценза не требуется. Необходимо обеспечивать соответствующий мониторинг у пациентов, одновременно получающих мощные индукторы СYP3A (включая, в числе прочего, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*)).

#### Ингибиторы СYP3A

Совместное введение нескольких пероральных доз позаконазола 400 мг (мощного ингибитора СYP3A) два раза в день, и дозы алектиниба 300 мг приводит к снижению  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  алектиниба в 1.18 и 1.75 раза и снижению  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  М4 на 71% и 25%, соответственно. Влияние на совместную экспозицию алектиниба и М4 незначительно, со снижением  $C_{max}$  на 7% и 1.36-кратным снижением  $AUC_{inf}$ . Таким образом, при совместном применении препарата Алеценза с ингибиторами СYP3A коррекции дозы препарата Алеценза не требуется. Необходимо обеспечивать соответствующий мониторинг у пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы СYP3A (включая, в числе прочего, ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, грейпфруты или горькие сорта апельсинов).

#### Лекарственные средства, повышающие рН желудочного сока

Множественный прием эзомепразола, ингибитора протонного насоса, в дозе 40 мг один раз в день, не оказывал клинически значимого эффекта на совместную экспозицию алектиниба и М4. Таким образом, совместный прием с ингибиторами протонного насоса или другими лекарственными средствами, повышающими рН желудочного содержимого (антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или антациды) коррекции дозы препарата Алеценза не требует.

#### Влияние транспортных систем на распределение алектиниба

М4 является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр). Поскольку алектиниб ингибирует Р-рр, соответствующее влияние на экспозицию М4 при совместном лечении с ингибиторами Р-рр представляется маловероятным.

#### Влияние алектиниба на другие лекарственные средства

##### Субстраты Р-рр

Алектиниб и его основной активный метаболит М4 *in vitro* ингибируют активность эффлюксного переносчика (Р-рр). Следовательно, алектиниб и М4 могут повышать концентрации в плазме совместно вводимых субстратов Р-рр. При совместном применении препарата Алеценза с субстратами Р-рр (дигоксин, дабигатрана этексилат, топотекан, сиролimus, эверолимус, нилотиниб и лапатиниб) рекомендуется обеспечивать соответствующий мониторинг.

##### Субстраты BCRP

Алектиниб и М4 *in vitro* являются ингибиторами эффлюксного

переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Следовательно, алектиниб и М4 могут приводить к увеличению концентраций совместно вводимых субстратов BCRP в плазме. При совместном применении препарата Алеценза с субстратами BCRP (метотрексат, митоксантрон, топотекан и лапатиниб), рекомендуется обеспечивать соответствующий мониторинг.

#### Субстраты CYP

Алектиниб и М4 *in vitro* продемонстрировали слабое, зависимое от времени, ингибирование CYP3A4. Алектиниб в клинических концентрациях характеризуется слабым потенциалом индуцирования CYP3A4 и CYP2B6.

Множественный прием алектиниба в дозе 600 мг не оказывает влияния на экспозицию мидазолама (2 мг), чувствительного субстрата CYP3A. В связи с этим коррекция дозы препарата Алеценза при совместном приеме субстратов CYP3A не требуется.

Риск индукции ферментов, регулируемых CYP2B6 и PXR, за исключением CYP3A4, не может быть полностью исключен. Эффективность оральных контрацептивов может быть снижена.

### **Особые указания**

#### Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

Зарегистрированы случаи ИБЛ/пневмонита. Необходимо обеспечивать мониторинг пациентов на предмет развития легочных признаков и симптомов пневмонита. Прием препарата Алеценза у пациентов с диагнозом ИБЛ/пневмонит, если не выявлены другие потенциальные причины ИБЛ/пневмонита, следует немедленно прервать и полностью прекратить.

#### Гепатотоксичность

Отмечены случаи повышения уровней АЛТ и АСТ с 5-кратным превышением ВГН, а также повышение уровня билирубина с более чем 3-х кратным превышением ВГН. Большинство случаев имели место в течение первых 3 месяцев лечения. У двух пациентов с повышенным уровнем АСТ/АЛТ 3-4 степени наблюдалось лекарственное поражение печени, подтвержденное результатами биопсии. У одного пациента отмечено одновременное повышение уровней АЛТ или АСТ с  $\geq 3$ -кратным превышением ВГН и уровня общего билирубина с  $\geq 2$ -кратным превышением ВГН, при нормальном уровне щелочной фосфатазы.

Необходимо обеспечить мониторинг функции печени, включая контроль уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина перед началом терапии, а затем каждые 2 недели в течение первых 3-х месяцев лечения. После этого мониторинг должен проводиться периодически, так как НР могут иметь место спустя 3 месяца, причем чаще всего следует контролировать пациентов, у которых отмечается повышение уровней аминотрансфераз и билирубина. В зависимости от степени тяжести НР, прием препарата следует приостановить и возобновить в сниженной дозе или полностью

прекратить, в соответствии с рекомендациями, приведенными в Таблице 2.

#### Выраженная миалгия и повышение уровня КФК

Описаны случаи миалгии или мышечно-скелетной боли. У пациентов наблюдалось повышение уровня КФК 3 степени тяжести. Среднее время до повышения уровня КФК 3 степени составило 14 дней.

Пациентам следует рекомендовать сообщать лечащему врачу о мышечных болях, повышенной чувствительности или слабости. Определение уровня КФК следует проводить каждые 2 недели в течение первого месяца лечения и по клиническим показаниям у пациентов, сообщивших о симптомах. Исходя из степени повышения уровня КФК, прием препарата следует приостановить и, в последующем, возобновить или снизить дозу.

#### Брадикардия

При приеме препарата Алеценза может отмечаться симптоматическая брадикардия. Необходимо обеспечивать мониторинг ЧСС и артериального давления по клиническим показаниям. Коррекция дозы в случае бессимптомной брадикардии не требуется. При развитии симптоматической брадикардии или жизнеугрожающих НР, следует оценить влияние совместно принимаемых лекарственных средств с известной способностью вызывать брадикардию, а также антигипертензивных лекарственных средств, а лечение препаратом Алеценза следует корректировать согласно рекомендациям, приведенным в Таблице 2.

#### Фоточувствительность

В период терапии препаратом Алеценза сообщалось о повышении чувствительности к солнечному свету. Во время лечения и в течение, по меньшей мере, 7 дней после прекращения лечения, пациентам следует рекомендовать избегать длительного пребывания на солнце. В целях профилактики солнечных ожогов следует также рекомендовать использовать солнцезащитные средства и бальзамы для губ с широким спектром (UVA/UVB) и высоким фактором защиты (SPF  $\geq$ 50).

#### Женщины репродуктивного возраста

Препарат Алеценза при применении у беременных оказывает негативное воздействие на плод. Женщины репродуктивного возраста, получающие препарат Алеценза, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и, в течение, по меньшей мере, 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

#### Непереносимость лактозы

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточности или глюкозо-галактозной мальабсорбции принимать препарат не следует.

#### Содержание натрия

Рекомендуемая суточная доза 1200 мг содержит 2.1 ммоль (или 48 мг) натрия. Следует учитывать данный факт при назначении контролируемой натриевой диеты.

#### *Беременность*

Данные об использовании препарата Алеценза у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Ввиду механизма действия прием препарата может оказывать негативное влияние на плод. Имеются свидетельства репродуктивной токсичности.

#### *Грудное вскармливание*

Неизвестно проникает ли алектиниб и его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать возможность риска для новорожденных и младенцев. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание на время терапии препаратом Алеценза.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.*

Препарат оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами. В связи с возможностью развития симптоматической брадикардии (синкопы, головокружение, снижение артериального давления) следует соблюдать осторожность.

#### **Передозировка**

При превышении дозы следует тщательно наблюдать за пациентом и, в случае необходимости, провести симптоматическое лечение. Специфического антидота не существует.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 8 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой ламинированной.

По 7 контурных упаковок вкладывают в картонную пачку.

По 4 пачки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

#### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке для защиты от света и влаги при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель**

Экселла ГмБХ & Ко. КГ, Фойхт, Германия

#### **Упаковщик**

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

**Владелец регистрационного удостоверения**  
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Луганского, д. 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

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