

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**АЛЕЦЕНЗА®**

### **Регистрационный номер**

ЛП-005109

### **Торговое наименование**

Алеценза®

### **Международное непатентованное наименование**

Алектиниб

### **Лекарственная форма**

Капсулы

### **Состав**

Одна капсула содержит:

*действующее вещество:* алектиниб – 150 мг (в виде алектиниба гидрохлорида – 161.33 мг);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 33.67 мг, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) – 15.00 мг, натрия лаурилсульфат – 75.00 мг, кальция карбоксиметилцеллюлоза (кальция кармеллоза) – 43.35 мг, магния стеарат – 1.65 мг;

*оболочка капсулы:* каррагинан – 0.25 мг, калия хлорид – 0.42 мг, титана диоксид (E171) – 4.20 мг, воск карнаубский <math>0.10^{10}</math>, крахмал кукурузный <math>0.10^{10}</math>, гипромеллоза – 61.63 мг;

*чернила для нанесения надписи на капсуле:* краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), алюминиевый лак FD&C Blue No.2 (E132), воск карнаубский, шеллак белый, глицерил моноолеат, 1-бутанол, спирт этиловый безводный.

### **Описание**

Твердые капсулы, размер 1, корпус и крышечка капсулы от белого до желтовато-белого цвета.

На корпусе капсулы нанесена надпись «150 mg» черного цвета. На крышечке капсулы нанесена надпись «ALE» черного цвета.

*Содержимое капсулы:* порошок или скомковавшийся порошок от белого до светло-желтого цвета.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор.

### **Код АТХ**

L01XE36

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

##### *Механизм действия*

Алектиниб является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназ ALK (anaplastic lymphoma kinase) и RET (REarranged during Transfection). В доклинических исследованиях ингибирование активности тирозинкиназы ALK приводило к блокаде нисходящих сигнальных путей, включая STAT 3 (переносчик сигнала и активатор транскрипции 3) и PI3K/АКТ (фосфоинозитол-3-киназу/протеинкиназу В), и вызывало апоптоз опухолевых клеток.

В условиях *in vitro* и *in vivo* алектиниб проявлял активность в отношении мутантных форм фермента ALK, в том числе с мутациями, обуславливающими резистентность к кризотинибу.

Основной метаболит алектиниба - М4 - в условиях *in vitro* показал эффективность и активность, сопоставимую с алектинибом.

Согласно данным доклинических исследований алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина или BCRP (белка устойчивости рака молочной железы), выполняющих функцию белков-переносчиков в гематоэнцефалическом барьере, и, таким образом, обладает способностью проникать в центральную нервную систему и задерживаться в ней.

Алектиниб индуцирует регрессию опухоли на моделях ксенотрансплантатов опухоли у мышей, в том числе демонстрирует противоопухолевую активность в мозге и увеличивает выживаемость на моделях внутричерепных опухолей у животных.

#### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетические показатели алектиниба и М4 оценивали у пациентов с ALK-положительным НМРЛ (немелкоклеточным раком легкого) и у здоровых добровольцев. Средние геометрические (коэффициент вариации, %) показатели  $C_{max}$  (максимальной концентрации),  $C_{min}$  (минимальной концентрации) и  $AUC_{0-12ч}$  (площади под кривой «концен-

трация – время» от 0 до 12 ч) в равновесном состоянии для алектиниба составляли ~665 нг/мл (44.3%), 572 нг/мл (47.8%) и 7430 нг\*ч/мл (45.7%), соответственно. Средние геометрические показатели  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и  $AUC_{0-12ч}$  в равновесном состоянии для М4 составляли ~246 нг/мл (45.4%), 222 нг/мл (46.6%) и 2810 нг\*ч/мл (45.9%), соответственно.

#### *Всасывание*

После перорального приема алектиниба у пациентов с АЛК-положительным НМРЛ в дозе 600 мг два раза в сутки после приема пищи отмечалось быстрое всасывание препарата.

$T_{max}$  (время до достижения максимальной концентрации) составляло ~ от 4 до 6 ч.

При приеме алектиниба в дозе 600 мг два раза в сутки равновесное состояние алектиниба достигается в течение 7 дней и остается неизменным, при этом согласно данным популяционного фармакокинетического анализа средний геометрический коэффициент накопления равен 5.6. Популяционный фармакокинетический анализ показал пропорциональность доз алектиниба в диапазоне от 300 мг до 900 мг после приема пищи.

У здоровых добровольцев абсолютная биодоступность при применении алектиниба после приема пищи составляла 36.9% (33.9% - 40.3%).

При однократном пероральном применении алектиниба в дозе 600 мг прием высококалорийной пищи с большим содержанием жиров увеличивал экспозицию препарата в 3 раза по сравнению с приемом натошак (среднее геометрическое соотношение комбинированных показателей для алектиниба и М4 -  $C_{max}$ : 3.31 [2.79-3.93],  $AUC_{inf}$ : 3.11 [2.73-3.55]).

#### *Распределение*

Алектиниб и М4 имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови человека (>99%) независимо от концентрации действующего вещества. В условиях *in vitro* среднее соотношение концентраций в крови и в плазме человека составляет 2.64 и 2.50 для алектиниба и М4, соответственно (при клинически значимых концентрациях).

Средний геометрический  $V_{ss}$  (объем распределения в равновесном состоянии) алектиниба после внутривенного введения составлял 475 л, указывая на широкое распределение алектиниба в тканях.

#### *Метаболизм*

Исследования метаболизма в условиях *in vitro* показали, что изофермент СУР3А4 является основным изоферментом СУР (цитохрома Р450), который опосредует метаболизм алектиниба и М4, при этом определено, что данный изофермент осуществляет 40-50% метаболизма в гепатоцитах человека. Согласно результатам исследования массового баланса алектиниб и М4 являлись основными циркулирующими веществами в плазме крови, их общее содержание составляло 76% от общей радиоактивности в плазме крови. Среднее геометрическое соотношение метаболит/препарат в равновесном состоянии – 0.399.

## *Выведение*

У здоровых добровольцев после однократного перорального применения  $^{14}\text{C}$ -меченого алектиниба большая часть радиоактивности была выявлена в кале (средняя степень извлечения 97.8%, диапазон 95.6% - 100%), минимальная – в моче (средняя степень извлечения 0.46%, диапазон 0.30% - 0.60%). Доля неизмененного алектиниба в кале составляла 84% от введенной дозы, а доля М4 составила 5.8%.

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа CL/F (кажущийся клиренс) алектиниба составлял 81.9 л/ч, М4 – 217 л/ч. Индивидуальный расчетный средний геометрический период полувыведения алектиниба составлял 32.5 ч, М4 – 30.7 ч.

## ***Особые группы пациентов***

### *Пациенты детского возраста*

Исследования фармакокинетики алектиниба у пациентов детского возраста (<18 лет) не проводились.

### *Пациенты пожилого возраста*

Возраст не оказывает влияния на экспозицию алектиниба.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Алектиниб и М4 выводятся почками в незначительных количествах в неизмененном виде (<0.2% дозы). Данные, полученные у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести, показывают, что нарушение функции почек не оказывает значительного влияния на фармакокинетику алектиниба. Специальные исследования фармакокинетики не проводились, данные популяционной фармакокинетики для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести отсутствуют, однако коррекции дозы у таких пациентов не требуется, поскольку алектиниб выводится почками в незначительной степени.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Основным путем выведения алектиниба является печеночный метаболизм. У пациентов с нарушением функции печени возможно увеличение концентрации алектиниба и/или М4 в плазме крови. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа экспозиции алектиниба и М4 у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (ОБ (общий билирубин) на исходном уровне  $\leq$ ВГН (верхняя граница нормы) и активность АСТ (аспартатаминотрансферазы)  $>$ ВГН или ОБ на исходном уровне  $>1.0$ - $1.5$  х ВГН и любая активность АСТ на исходном уровне) соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией печени (ОБ  $\leq$ ВГН и активность АСТ  $\leq$ ВГН).

После однократного перорального приема алектиниба в дозе 300 мг пациентами с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью)  $C_{\text{max}}$  алекти-

ниба была такой же как и у здоровых добровольцев;  $AUC_{inf}$  у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) была в 2.2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  для М4 были на 39% и 34% ниже, соответственно. Таким образом, общая комбинированная экспозиция для алектиниба и М4 ( $AUC_{inf}$ ) была в 1.8 раз выше у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами.

В ходе изучения применения препарата у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) наблюдалась умеренно повышенная экспозиция алектиниба по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью), в целом, не отмечалось отклонений в показателях билирубина, альбумина или протромбинового времени, что указывает на их возможное неполное соответствие пациентам с нарушением функции печени умеренной степени тяжести со сниженной метаболической способностью.

### **Показания к применению**

Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный).

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к алектинибу или к другим вспомогательным веществам препарата в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучались).

### **С осторожностью**

Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести.

Редкая наследственная непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Контрацепция*

Пациентки или половые партнерши пациентов, обладающие детородным потенциалом, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии

препаратом Алеценза® и в течение не менее 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

#### *Беременность*

Женщинам детородного потенциала необходимо избегать беременности при приеме препарата Алеценза®. Клинические исследования препарата Алеценза® у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия препарат Алеценза® может оказывать повреждающее воздействие на плод.

#### *Доклинические данные*

В исследованиях на животных алектиниб вызывал развитие эмбриофетальной токсичности.

#### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, выводится ли препарат Алеценза® с грудным молоком. Исследований по оценке влияния препарата Алеценза® на выработку грудного молока или наличие препарата Алеценза® в грудном молоке не проводилось. Поскольку большинство препаратов проникает в грудное молоко, и риск для грудных детей не может быть исключен, пациенткам следует воздержаться от грудного вскармливания на фоне приема препарата Алеценза®.

### **Способ применения и дозы**

Перед применением препарата Алеценза® в первой линии терапии НМРЛ необходимо установить наличие опухолевой экспрессии киназы анапластической лимфомы (ALK). Для выявления пациентов с ALK-положительным НМРЛ необходимо использовать валидированный метод определения ALK.

Капсулы препарата Алеценза® следует принимать одновременно с приемом пищи и проглатывать целиком. Открывать или растворять капсулы нельзя.

Рекомендуемая доза препарата Алеценза® составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), внутрь.

Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алеценза® в начальной дозе 450 мг 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг), внутрь.

#### *Продолжительность лечения*

Лечение препаратом Алеценза® рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

#### *Задержка приема или пропуск дозы*

Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее, при условии, что интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей запланированной дозы составляет не менее 6 часов. Несмотря на возникновение рвоты после приема препарата Алеценза<sup>®</sup>, следующую дозу необходимо принять в запланированное время.

#### *Коррекция дозы*

Для контроля нежелательных явлений может потребоваться временное прерывание лечения, уменьшение дозы или полное прекращение применения препарата Алеценза<sup>®</sup>.

Дозу препарата необходимо уменьшать пошагово, на 150 мг 2 раза в сутки, в зависимости от переносимости.

Если применение препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки невозможно из-за непереносимости, терапию препаратом Алеценза<sup>®</sup> следует полностью прекратить.

В таблице 1 ниже приведены общие рекомендации по коррекции дозы препарата Алеценза<sup>®</sup>.

Таблица 1. Схема снижения дозы.

<b>Схема снижения дозы</b>	<b>Уровень дозы</b>
Доза	600 мг 2 раза в сутки
Первое снижение дозы	450 мг 2 раза в сутки
Второе снижение дозы	300 мг 2 раза в сутки

Таблица 2. Коррекция дозы при развитии отдельных нежелательных реакций.

<b>Нежелательная реакция, степень тяжести</b>	<b>Терапия препаратом Алеценза<sup>®</sup></b>
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит (все степени тяжести)	Следует немедленно прервать лечение и полностью прекратить терапию, если иные потенциальные причины возникновения ИБЛ/пневмонита не установлены.
Повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) или АСТ (аспартатаминотрансферазы) до $\geq 3$ степени тяжести ( $> 5$ x ВГН), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина $\leq 2$ x ВГН	Временно приостановить терапию; дождаться восстановления показателей до исходного уровня или до $\leq 1$ степени тяжести ( $\leq 3$ x ВГН), затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. Таблицу 1).
Повышение активности АЛТ или АСТ до	Следует полностью прекратить терапию

<p>≥2 степени тяжести (&gt;3 x ВГН), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина &gt;2 x ВГН (в отсутствие холестаза или гемолиза)</p>	<p>препаратом Алеценза®.</p>
<p>Брадикардия<sup>a</sup> 2 или 3 степени тяжести (симптоматическая, возможно тяжелая и клинически значимая, требующая медицинского вмешательства)</p>	<p>Следует временно приостановить терапию препаратом; дождаться уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или восстановления частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин. Необходимо оценить действие сопутствующих препаратов с известной способностью вызывать брадикардию, а также действие антигипертензивных препаратов. Если способствующий одновременно применяемый препарат был выявлен и отменен или была произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза® в исходной дозе после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин. Если такой препарат не был выявлен или не был отменен, или не произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза® в сниженной дозе (см. Таблицу 1) после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин.</p>
<p>Брадикардия<sup>a</sup> 4 степени тяжести (с жизнеугрожающими последствиями, требующая незамедлительного медицинского вмешательства)</p>	<p>Если способствующий одновременно применяемый препарат не был выявлен, следует полностью прекратить терапию препаратом Алеценза®.</p>



	<p>Если такой препарат выявлен и отменен или произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза<sup>®</sup> в сниженной дозе (см. Таблицу 1) после уменьшения степени тяжести брадикардии до <math>\leq 1</math> степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до <math>\geq 60</math> уд/мин при условии постоянного наблюдения в соответствии с клиническими показаниями.</p> <p>При повторном возникновении брадикардии применение препарата Алеценза<sup>®</sup> следует полностью прекратить.</p>
Повышение активности КФК $>5$ x ВГН	Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до $\leq 2.5$ x ВГН, затем возобновить применение препарата в исходной дозе.
Повышение активности КФК $>10$ x ВГН или повторное повышение активности КФК $>5$ x ВГН	Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до $\leq 2.5$ x ВГН, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. Таблицу 1).

<sup>a</sup> Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту

### *Дозирование в особых случаях*

#### *Пациенты детского возраста*

Безопасность и эффективность препарата Алеценза<sup>®</sup> у детей и подростков ( $<18$  лет) не изучены.

#### *Пациенты пожилого/старческого возраста*

Коррекции дозы препарата Алеценза<sup>®</sup> у пациентов  $\geq 65$  лет не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекции дозы препарата Алеценза® у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется. Применение препарата Алеценза® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не изучено, однако поскольку алектиниб выводится почками в незначительной степени, коррекции дозы у таких пациентов не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с исходным нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) коррекции начальной дозы не требуется. Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алеценза® в начальной дозе 450 мг 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг), внутрь. Рекомендуется соответствующее наблюдение (контроль за показателями функции печени) для всех пациентов с нарушением функции печени.

#### **Побочное действие**

Безопасность препарата Алеценза® оценивали в клинических исследованиях (КИ) у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, при применении в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки; медиана экспозиции составила 11 месяцев (0-35 месяцев). Безопасность препарата Алеценза® также оценивали в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение, при применении в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки; медиана экспозиции составила 17.9 месяцев.

Наиболее частыми ( $\geq 20\%$ ) нежелательными реакциями были запор (36%), отеки (34%, включая периферический, генерализованный, отек век и периорбитальный отек); миалгия (31%, включая миалгию и скелетно-мышечную боль), тошнота (22%), повышение концентрации билирубина (21%, включая повышение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемия и повышение концентрации конъюгированного билирубина), анемия (20%, включая анемию и снижение уровня гемоглобина) и сыпь (20%, включая сыпь, макуло-папулезную сыпь, акнеiformный дерматит, эритему, генерализованную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и макулярную сыпь).

Ниже представлен перечень нежелательных реакций, отмечавшихся в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0.1\%$  и  $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0.01\%$  и  $< 0.1\%$ ), очень редко ( $< 0.01\%$ ).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – анемия<sup>1</sup>.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – дисгевзия (нарушение вкусовых восприятий)<sup>#2</sup>.

*Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – расстройства зрения<sup>3</sup>.

*Нарушения со стороны сердца:* очень часто – брадикардия<sup>4</sup>.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – интерстициальная болезнь легких/пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – запор, тошнота, диарея, рвота; часто – стоматит<sup>#5</sup>.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто – повышение концентрации билирубина<sup>6</sup>, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ; нечасто – лекарственно-индуцированное поражение печени<sup>7</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – сыпь<sup>8</sup>, реакция фоточувствительности.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – миалгия<sup>9</sup>, повышение активности КФК в крови.

*Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – повышение концентрации креатинина в крови\*, острая почечная недостаточность\*<sup>#</sup>.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – отеки<sup>10</sup>.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто – увеличение массы тела<sup>#</sup>.

#### Список обозначений (ссылок):

\* включая одно явление с летальным исходом.

# явление, отмечено в клиническом исследовании у пациентов с АЛК-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение.

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

<sup>2</sup> включая случаи дисгевзии и гипогевзии (снижение вкусовых восприятий).

<sup>3</sup> включая случаи нечеткости зрения, нарушения зрения, плавающих помутнений в стекловидном теле, снижения остроты зрения, астенопии и диплопии.

<sup>4</sup> включая случаи брадикардии и синусовой брадикардии.

<sup>5</sup> включая случаи стоматита и язвенного стоматита.

<sup>6</sup> включая случаи повышения концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемии, повышения концентрации конъюгированного билирубина.

<sup>7</sup> включая одного пациента с лекарственно-индуцированным поражением печени (термин медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA) и одного пациента с повышением активности АСТ и АЛТ 4 степени и задокументированным лекарственно-индуцированным поражением печени, подтвержденным биопсией.

<sup>8</sup> включая случаи сыпи, макуло-папулезной сыпи, акнеiformного дерматита, эритемы, генерализованной сыпи, папулезной сыпи, зудящей сыпи и макулярной сыпи.

<sup>9</sup> включая случаи миалгии и скелетно-мышечной боли.

<sup>10</sup> включая случаи отека, отека век и периферического, генерализованного, периорбитального отека.

### ***Описание отдельных нежелательных реакций***

Профиль безопасности препарата Алеценза<sup>®</sup> в целом был сходным в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и у пациентов, ранее не получавших лечение.

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

При применении препарата Алеценза<sup>®</sup> отмечались тяжелые случаи интерстициальной болезни легких/пневмонита. В КИ у 0.4% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, развивалась ИБЛ 3 степени тяжести, что привело к прекращению терапии препаратом Алеценза<sup>®</sup>. Явлений ИБЛ с летальным исходом ни в одном КИ отмечено не было.

### ***Гепатотоксичность***

Повышение активности АСТ/АЛТ 3-4 степени тяжести отмечалось в КИ у двух пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом; при этом было задокументировано лекарственно-индуцированное поражение печени, подтвержденное биопсией.

Повышение активности АСТ и АЛТ отмечалось у 16% и 14% пациентов в КИ, соответственно. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления  $\geq 3$  степени тяжести наблюдались у 2.8% и 3.2% пациентов, соответственно. Данные явления обычно развивались в течение первых трех месяцев терапии, были как правило преходящими и разрешались после временной приостановки лечения (у 1.2% и 3.2% пациентов, соответственно) или снижения дозы препарата Алеценза<sup>®</sup> (у 1.6% и 0.8%, соответственно). Повышение активности АСТ и АЛТ приводило к прекращению терапии препаратом Алеценза<sup>®</sup> у 1.2% и 1.6% пациентов, соответственно.

Повышение концентрации общего билирубина отмечалось в КИ у 17% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления 3 степени тяжести наблюдались у 3.2% пациентов.

Данные явления обычно отмечались в течение первых трех месяцев терапии, были преходящими и разрешались после временной приостановки лечения (у 4.7% пациентов) или снижения дозы препарата Алеценза® (у 2.8% пациентов). Повышение концентрации билирубина приводило к прекращению терапии препаратом Алеценза® у 1.6% пациентов. Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ  $\geq 3$  x ВГН и повышение концентрации общего билирубина  $\geq 2$  x ВГН при нормальной активности ЩФ отмечалось у одного пациента в КИ препарата Алеценза®.

#### *Брадикардия*

Случаи брадикардии отмечались в КИ у 7.9% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом. Все явления были 1 или 2 степени тяжести. У 20% пациентов после приема препарата Алеценза® частота сердечных сокращений составляла <50 уд/мин.

#### *Тяжелая миалгия и повышение активности КФК*

Сообщения о миалгии, включавшие миалгию (25%) и скелетно-мышечную боль (7.5%) регистрировались в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, с общей частотой 31%. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести, у 1.2% пациентов наблюдались явления 3 степени тяжести. Только 0.8% пациентов потребовалась коррекция дозы в связи с данными явлениями.

Повышение активности КФК отмечалось в КИ у 46% пациентов с доступными лабораторными данными. Частота повышения активности КФК 3 степени тяжести составила 5.0%; при этом медиана времени до возникновения явления составила 14 дней у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и 27.5 дней у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. Коррекция дозы препарата Алеценза® потребовалась у 4.0% пациентов с повышением активности КФК.

#### *Отклонения со стороны лабораторных показателей*

У пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и у пациентов, ранее не получавших лечение, на фоне терапии препаратом Алеценза® наблюдались следующие отклонения со стороны лабораторных показателей:

Показатель	Алектиниб	
	Все степени (%)	3-4 степень тяжести (%) <sup>o</sup>
<b>Биохимия</b>		
Повышение концентрации креатинина в крови**	38 <sup>#</sup>	3.4 <sup>#</sup>

Повышение активности АСТ	53*	6.2 <sup>#</sup>
Повышение активности АЛТ	40 <sup>#</sup>	6.1 <sup>#</sup>
Повышение активности КФК в крови	46*	5.0*
Повышение концентрации билирубина в крови	53 <sup>#</sup>	5.5 <sup>#</sup>
<b>Гематология</b>		
Снижение уровня гемоглобина	62 <sup>#</sup>	6.8 <sup>#</sup>

Примечание: лабораторные отклонения определялись с учетом нормальных значений по классификации NCI CTCAE (Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events).

\* частота, отмечавшаяся в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом.

\*\* только пациенты с повышением концентрации креатинина на основании определения ВГН по классификации нежелательных явлений CTCAE.

<sup>#</sup> частота, отмечавшаяся в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение.

<sup>o</sup> отклонений лабораторных показателей 5 степени тяжести не наблюдалось.

### ***Пострегистрационный опыт применения***

При пострегистрационном применении препарата Алеценза<sup>®</sup> отмечалось повышение активности ЩФ; при этом в КИ данное явление наблюдалось у 7.5% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом.

### **Передозировка**

В клинических исследованиях не наблюдалось случаев передозировки. При передозировке необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и проводить поддерживающую терапию. Специфического антидота, который можно было бы использовать при передозировке препарата Алеценза<sup>®</sup>, нет.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### ***Влияние алектиниба на сопутствующие лекарственные препараты***

##### ***Субстраты изоферментов цитохрома P450***

В условиях *in vitro* ни алектиниб, ни его основной активный метаболит - М4 - не оказывали ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Алектиниб и М4 оказывают слабое, зависящее от времени, ингибирующее действие на CYP3A4. Кроме того, алектиниб является слабым индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2B6 в клинических концентрациях *in vitro*.

Согласно результатам исследования межлекарственного взаимодействия у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, многократное применение алектиниба не оказывает влияния на экспозицию мидазолама, который является чувствительным субстратом CYP3A. Таким образом, при одновременном применении с субстратами CYP3A коррекции дозы не требуется.

Несмотря на то, что исследования в условиях *in vitro* показывают, что алектиниб является ингибитором изофермента CYP2C8, данные фармакокинетического моделирования, учитывающего физиологические процессы организма человека, свидетельствуют о том, что алектиниб в клинически значимых концентрациях не будет увеличивать плазменные концентрации одновременно применяемых препаратов-субстратов изофермента CYP2C8.

#### *Субстраты P-гликопротеина и BCRP*

В условиях *in vitro* алектиниб и М4 являются ингибиторами P-гликопротеина и BCRP. Таким образом, алектиниб и М4 могут способствовать увеличению плазменных концентраций субстратов P-гликопротеина или BCRP при их одновременном применении (не ожидается, что увеличение экспозиции будет более чем двукратным). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов, которые одновременно принимают алектиниб и субстраты P-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин, дабигатран, метотрексат).

#### ***Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на алектиниб***

Согласно данным, полученным *in vitro*, изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм алектиниба и М4, при этом предполагается, что посредством CYP3A осуществляется 40-50% общего печеночного метаболизма. М4 и алектиниб обладают сходной эффективностью и активностью в отношении ALK в условиях *in vitro*.

#### *Индукторы изофермента CYP3A*

При многократном пероральном применении рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A) в дозе 600 мг один раз в сутки одновременно с однократным пероральным приемом алектиниба в дозе 600 мг отмечалось небольшое влияние на общую экспозицию алектиниба и М4 (среднее геометрическое соотношение с/без рифампицина -  $C_{max}$ : 0.96 [0.88-1.05],  $AUC_{inf}$ : 0.82 [0.74-0.90]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алеценза® с индукторами изофермента CYP3A коррекции дозы не требуется.

#### *Ингибиторы изофермента CYP3A*

При многократном пероральном применении позаконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) в дозе 400 мг два раза в сутки одновременно с однократным

пероральным приемом алектиниба в дозе 300 мг отмечалось небольшое влияние на общую экспозицию алектиниба и М4 (среднее геометрическое соотношение с/без позаконазола -  $C_{\max}$ : 0.93 [0.81-1.08],  $AUC_{\text{inf}}$ : 1.36 [1.24-1.49]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алеценза® с ингибиторами изофермента СУР3А коррекции дозы не требуется.

#### *Лекарственные препараты, повышающие рН желудка*

Несмотря на то, что растворимость алектиниба в воде в условиях *in vitro* зависит от рН, специальное клиническое исследование межлекарственного взаимодействия показало, что применение эзомепразола (ингибитора протонного насоса) в дозе 40 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на общую экспозицию алектиниба и М4. Таким образом, при одновременном применении препарата Алеценза® с ингибиторами протонного насоса или другими препаратами, повышающими рН желудка (например, антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов или антацидами), коррекции дозы не требуется.

#### *Влияние белков-переносчиков на распределение алектиниба*

Алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина *in vitro*. Ни алектиниб, ни М4 не являются субстратами для ВСРР или ОАТР 1В1/В3. При этом М4 является субстратом Р-гликопротеина. Алектиниб ингибирует Р-гликопротеин, таким образом, не ожидается, что одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина будет оказывать значимое влияние на экспозицию М4.

### **Особые указания**

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

В клинических исследованиях препарата Алеценза® отмечались случаи ИБЛ/пневмонита. Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития легочных симптомов пневмонита.

Следует незамедлительно прервать лечение препаратом Алеценза® у пациентов с диагностированным ИБЛ/пневмонитом и полностью прекратить терапию препаратом Алеценза®, если иные потенциальные причины возникновения ИБЛ/пневмонита не установлены.

#### *Гепатотоксичность*

В клинических исследованиях препарата Алеценза® отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ >5 x ВГН, а также повышение концентрации билирубина >3 x ВГН. Большинство явлений возникало в ходе первых 3 месяцев терапии.

У трех пациентов с повышением активности АСТ/АЛТ 3-4 степени тяжести наблюдалось лекарственно-индуцированное поражение печени. У одного пациента зарегистрировано



одновременное повышение активности АЛТ или АСТ  $\geq 3$  x ВГН и повышение концентрации общего билирубина  $\geq 2$  x ВГН при нормальной активности ЩФ.

Следует проводить мониторинг показателей функции печени, в том числе АЛТ, АСТ и общего билирубина, на исходном уровне и затем каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения. Далее необходимо продолжать периодический мониторинг, поскольку отклонения могут возникать и после 3 месяцев лечения. Пациентам, у которых отмечалось повышение активности трансаминаз и концентрации билирубина, необходим более частый мониторинг. В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции следует или приостановить лечение с последующим возобновлением приема препарата в сниженной дозе, или полностью прекратить терапию препаратом Алеценза® (см. таблицу 2, раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Тяжелая миалгия и повышение активности КФК*

В клинических исследованиях препарата Алеценза® отмечались миалгия или скелетно-мышечная боль, в том числе 3 степени тяжести.

В клинических исследованиях препарата Алеценза® отмечалось повышение активности КФК, в том числе 3 степени тяжести. Медиана времени до возникновения явлений 3 степени тяжести составила 14 дней у пациентов с АЛК-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и 27.5 дней у пациентов с АЛК-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение.

Следует рекомендовать пациентам сообщать о любых случаях мышечной боли, болезненности или слабости неясной этиологии. Необходимо оценивать активность КФК каждые 2 недели в первый месяц терапии и в соответствии с клиническими показаниями у тех пациентов, которые сообщают о симптомах.

В зависимости от степени тяжести повышения активности КФК следует приостановить лечение препаратом Алеценза® с последующим возобновлением приема препарата в прежней дозе или снизить дозу (см. таблицу 2, раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Брадикардия*

При применении препарата Алеценза® возможно возникновение симптоматической брадикардии.

Необходим мониторинг частоты сердечных сокращений и артериального давления в соответствии с клиническими показаниями. В случае возникновения бессимптомной брадикардии коррекции дозы не требуется.

При развитии симптоматической брадикардии или жизнеугрожающих состояний следует оценить действие сопутствующих препаратов с известной способностью вызывать бради-

кардию, а также действие антигипертензивных препаратов. Дозу препарата Алеценза® корректируют (см. таблицу 2, раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Фоточувствительность*

При применении препарата Алеценза® развивалась фоточувствительность к воздействию солнечных лучей. Необходимо рекомендовать пациентам избегать длительного пребывания на солнце во время приема препарата Алеценза® и в течение не менее 7 дней после прекращения терапии. Также следует использовать солнцезащитные средства и бальзам для губ с защитой от УФ лучей широкого спектра (от воздействия УФ А (ультрафиолетового излучения диапазона А)/УФ В (ультрафиолетового излучения диапазона В)) с SPF (солнцезащитным фактором)  $\geq 50$  для защиты от возможных солнечных ожогов.

#### *Эмбриофетальная токсичность*

Применение препарата при беременности может оказывать повреждающее воздействие на плод. У беременных крыс и кроликов применение алектиниба сопровождалось эмбриофетальной токсичностью. Пациентки или половые партнерши пациентов, обладающие детородным потенциалом, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Алеценза® и в течение не менее 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

#### *Непереносимость лактозы*

Препарат Алеценза® содержит лактозу. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Алеценза® у пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

#### ***Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности***

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Влияние препарата Алеценза® на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось.

#### **Форма выпуска**

Капсулы 150 мг

По 8 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из композиционного материала (полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой композиционной (алюминий/сополимер винилхлорида/винилацетата полибутилметакрилат).

7 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку (промежуточная упаковка), на которую с целью контроля первого вскрытия наклеивают голограммы.

4 промежуточных упаковки помещают в картонную пачку (потребительская упаковка) с контролем первого вскрытия (в виде перфорации).

### **Срок годности**

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

### **Производитель**

Экселла ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Excella GmbH & Co. KG, Nurnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

### **Фасовщик (первичная упаковка)**

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

### **Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)**

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

**Выпускающий контроль качества**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Viaduktstrasse 33, 4051 Basel, Switzerland

*Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:*

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

*или через форму обратной связи на сайте:*

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)