

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Алекенза<sup>®</sup>**  
**(Alecensa<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діюча речовина:* alectinib;

1 капсула тверда містить алектинібу 150 мг у формі алектинібу гідрохлориду 161,33 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; гідроксипропілцелюлоза; натрію лаурилсульфат; кальцію карбоксиметилцелюлоза; магнію стеарат;

оболонка капсули: карагінан; калію хлорид; титану діоксид (E 171); віск карнаубський; крохмаль кукурудзяний; гіпромелоза; друкарська фарба.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули, розміром №1, корпус та кришечка від білого до жовтувато-білого кольору, з написом «150 mg» на корпусі чорним кольором та написом «ALE» на кришечці чорним кольором. Капсула містить порошок або порошок із грудками від білого до блідо-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Алектиніб. Код АТХ L01X E36.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Алектиніб є високоселективним і потужним інгібітором тирозинкіназ ALK і RET. Під час доклінічних досліджень інгібування активності тирозинкінази ALK призводило до блокування низхідних сигнальних шляхів, зокрема STAT 3 і PI3K/AKT, та індукування загибелі клітин пухлини (апоптозу).

В умовах *in vitro* та *in vivo* алектиніб виявляв активність проти мутантних форм ферменту ALK, зокрема мутацій, що відповідають за резистентність до кризотинібу. Основний метаболіт алектинібу (M4) виявляв подібну активність в умовах *in vitro*.

Згідно з доклінічними даними, алектиніб не є субстратом р-глікопротеїну або білка резистентності раку молочної залози, які є ефлюксними транспортерами у гематоенцефалічному бар'єрі, а отже, здатний проникати і затримуватися у центральній нервовій системі.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування

Після перорального прийому 600 мг алектинібу 2 рази на добу після вживання їжі пацієнтами з ALK-позитивним НДКРЛ  $T_{max}$  досягалося приблизно через 4–6 годин. У разі постійного щоденного застосування 600 мг алектинібу 2 рази на добу рівноважний стан досягається протягом 7 днів. Накопичення у разі застосування 600 мг 2 рази на добу було приблизно 6-кратним. Фармакокінетичний аналіз (ФК) свідчить про пропорційність дози алектинібу у діапазоні доз від 300 до 900 мг у разі застосування після їди.

Абсолютна біодоступність алектинібу у формі капсул становила 36,9 % (90 % ДІ: 33,9 %, 40,3 %) у разі застосування здоровим добровольцям після їди.

Після разового перорального прийому 600 мг препарату з їжею з високим вмістом жиру, висококалорійними стравами експозиція алектинібу і М4 збільшувалася приблизно у 3 рази у порівнянні з прийомом натще (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Розподіл

Алектиніб та його основний метаболіт М4 значною мірою зв'язуються з білками плазми крові людини (> 99 %) незалежно від концентрації діючої речовини. Середнє співвідношення концентрації алектинібу і М4 у крові та плазмі *in vitro* становить 2,64 і 2,50 відповідно при клінічно значущих концентраціях.

Середній геометричний об'єм розподілу алектинібу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) після внутрішньовенного застосування становив 475 л, що свідчить про широкий розподіл препарату в тканинах.

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що алектиніб не є субстратом Р-гр. Алектиніб і М4 не є субстратами БРРМЗ або транспортного поліпептиду органічних аніонів (ОАТР) 1В1/В3.

#### Біотрансформація

Дослідження метаболізму *in vitro* показали, що СYP3A4 є основним ізоферментом СYP, який каталізує метаболізм алектинібу і його основного метаболіту М4, і за його участю відбувається 40–50 % метаболізму алектинібу. Результати мас-балансового дослідження у людей продемонстрували, що алектиніб і М4 були основними сполуками, які циркулювали у плазмі крові та становили 76 % загальної радіоактивності в плазмі. Середнє геометричне співвідношення метаболіт/вихідна сполука у рівноважному стані становило 0,399.

В умовах *in vitro* та у плазмі крові здорових добровольців був виявлений другорядний метаболіт М1b. Утворення метаболіту М1b та його другорядного ізомеру М1a, ймовірно, каталізується комбінацією ізоферментів СYP (зокрема ізоферменти, окрім СYP3A) та ферменту альдегіддегідрогенази (АЛДГ).

Дослідження *in vitro* свідчать про те, що ні алектиніб, ні його основний активний метаболіт (М4) не інгібують СYP1A2, СYP2B6, СYP2C9, СYP2C19 і СYP2D6 у клінічно значущих концентраціях. Алектиніб не інгібував ОАТР1В1/ОАТР1В3, ОАТ1, ОАТ3 і ОСТ2 у клінічно значущих концентраціях в умовах *in vitro*.

#### Виведення

Після перорального застосування разової дози  $^{14}\text{C}$ -міченого алектинібу здоровим добровольцям більшість радіоактивної дози виводилося з калом (у середньому 97,8 %), а мінімальна кількість дози виводилася із сечею (у середньому 0,46 %). З калом у незміненому вигляді виводилося 84 % і 5,8 % алектинібу і М4 відповідно.

За результатами популяційного ФК аналізу, уявний кліренс (CL/F) алектинібу становив 81,9 л/год. Середнє геометричне значення індивідуально розрахованого періоду напіввиведення для алектинібу становило 32,5 години. Відповідні значення для М4 становили 217 л/год та 30,7 години відповідно.

#### Особливі групи пацієнтів

##### Порушення функції нирок

Незначна кількість алектинібу і активного метаболіту М4 виводиться у незміненому вигляді нирками (< 0,2 % дози). На основі популяційного фармакокінетичного аналізу встановлено, що експозиція алектинібу і М4 була подібною у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого і середнього ступеня та у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Фармакокінетику алектинібу у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня не вивчали.

##### Порушення функції печінки

Оскільки виведення алектинібу відбувається, головним чином, печінкою, порушення функції печінки може призводити до підвищення концентрації алектинібу та/або його основного метаболіту М4. На основі популяційного фармакокінетичного аналізу встановлено, що експозиція алектинібу і М4 була подібною у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня та з нормальною функцією печінки.

Після застосування однократної пероральної дози алектинібу 300 мг у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом–П'ю) порівняно зі здоровими добровольцями, максимальна концентрація алектинібу ( $C_{max}$ ) була однаковою,  $AUC_{inf}$  – у 2,2 раза вищою. У М4 показники  $C_{max}$  та  $AUC_{inf}$  були на 39% і 34% менші, у результаті комбінована експозиція алектинібу та М4 ( $AUC_{inf}$ ) була у 1,8 раза більшою у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки порівняно з відповідним показником у здорових особами.

У дослідження також були включені пацієнти з порушенням функції печінки середнього ступеня (клас В за Чайлдом–П'ю), у яких спостерігалася помірно вища експозиція алектинібу у порівнянні зі здоровими особами. Проте в цілому у пацієнтів з порушенням функції печінки класу В за Чайлдом–П'ю не спостерігаються патологічні зміни рівня білірубину, альбуміну та протромбінового часу, що свідчить про те, що показники досліджуваної групи пацієнтів, можливо, не повністю характеризують пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня та зниженим метаболізмом.

*Вплив віку, маси тіла, расової приналежності та статі*

Вік, маса тіла, расова приналежність і стать пацієнта не мали клінічно значущого впливу на системну експозицію алектинібу і М4. Діапазон маси тіла пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, становив 36,9–123 кг. Дані щодо пацієнтів з масою тіла > 130 кг відсутні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікарський засіб Алекенза® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK\*-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень.

Лікарський засіб Алекенза® як монотерапія показаний для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легень, які раніше отримували кризотиніб.

\*ALK – кіназа апластичної лімфоми

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до алектинібу або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

##### Вплив інших лікарських засобів на алектиніб

Згідно з даними, отриманими під час досліджень *in vitro*, CYP3A4 є основним ферментом, який каталізує метаболізм алектинібу та його основного активного метаболіту М4, а CYP3A каталізує до 40–50 % загального метаболізму у печінці. М4 показав подібну ефективність та активність *in vitro* відносно ALK.

##### *Індуктори CYP3A4*

Однчасне застосування багаторазових доз потужного індуктора CYP3A рифампіцину, по 600 мг один раз на добу перорально, та одноразової дози алектинібу, 600 мг перорально, призводило до зниження  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  алектинібу на 51 % і 73 % відповідно та до підвищення  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  М4 у 2,20 і 1,79 раза відповідно. Вплив на комбіновану експозицію алектинібу і М4 був незначний: зниження  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  на 4 % і 18 % відповідно. З огляду на вплив на комбіновану експозицію алектинібу і М4, корекція дози препарату Алекенза® у разі однчасного застосування з індукторами CYP3A4 не потрібна. Рекомендується проводити належний моніторинг у пацієнтів, які отримують супутнє лікування потужними індукторами CYP3A4 (зокрема, карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном, рифабутиним, рифампіцином і звіробоем (*Hypericum perforatum*), тощо).

##### *Інгібітори CYP3A4*

Одночасне застосування багаторазових доз потужного інгібітора СYP3A4 позаконазолу, по 400 мг два рази на добу перорально, та одноразової дози алектинібу, 300 мг перорально, призводило до підвищення  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  алектинібу в 1,18 і 1,75 рази відповідно та до зниження  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  М4 на 71 % і 25 % відповідно. Вплив на комбіновану експозицію алектинібу і М4 був незначний: зниження  $C_{max}$  на 7 % і підвищення  $AUC_{inf}$  в 1,36 рази. З огляду на вплив на комбіновану експозицію алектинібу і М4, корекція дози препарату Алекенза® у разі одночасного застосування з інгібіторами СYP3A4 не потрібна. Рекомендується проводити належний моніторинг у пацієнтів, які отримують супутнє лікування потужними інгібіторами СYP3A4 (зокрема, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, нефазодоном тощо) або вживають грейпфрут або помаранчі.

#### *Лікарські засоби, які підвищують рН у шлунку*

Під час застосування багаторазових доз інгібітора протонної помпи езомепразолу, по 40 мг один раз на добу, було продемонстровано відсутність клінічно значущого впливу на комбіновану експозицію алектинібу і М4. Тому корекція дози препарату Алекенза® у разі одночасного застосування з інгібіторами протонної помпи або іншими лікарськими засобами, які підвищують рН у шлунку (наприклад, антагоністи  $H_2$ -рецепторів або антацидні засоби), не потрібна.

#### *Вплив транспортерів на фармакокінетику алектинібу*

М4 є субстратом для Р-гр. Оскільки алектиніб інгібує Р-гр, не очікується, що одночасне застосування з інгібіторами Р-гр буде мати значущий вплив на експозицію М4.

#### Вплив алектинібу на інші лікарські засоби

##### *Р-гр субстрати*

В умовах *in vitro* алектиніб і його основний метаболіт М4 є інгібіторами ефлюксного транспортера Р-глікопротеїну (Р-гр). Таким чином, під час одночасного застосування алектинібу та М4 можуть підвищуватися плазмові концентрації субстратів Р-гр. Протягом одночасного застосування препарату Алекенза® із субстратами Р-гр (наприклад дигоксином, дабігатрану етексилатом, топотеканом, сиролімусом, еверолімусом, нілотинібом і лапатинібом) рекомендується проводити належний моніторинг.

##### *Субстрати БРРМЗ*

В умовах *in vitro* алектиніб і М4 є інгібіторами ефлюксного транспортера білка резистентності раку молочної залози (БРРМЗ). Таким чином, у разі одночасного застосування алектинібу та М4 можуть підвищувати плазмові концентрації субстратів БРРМЗ. Протягом одночасного застосування препарату Алекенза® із субстратами БРРМЗ (наприклад, метотрексатом, мітоксантроном, топотеканом і лапатинібом) рекомендується проводити належний моніторинг.

##### *Субстрати СYP*

В умовах *in vitro* алектиніб і М4 продемонстрували слабке, залежне від часу інгібування СYP3A4, а алектиніб продемонстрував слабке індукуювання СYP3A4 і СYP2B6 у терапевтичних концентраціях.

Багаторазові дози алектинібу 600 мг не впливали на експозицію мідазоламу (2 мг), чутливого субстрату СYP3A4. Тому корекція дози субстратів СYP3A4 у разі їх одночасного застосування не потрібна.

Неможливо повністю виключити ризик індукуювання СYP2B6 *in vivo* ферментів, що регулюються прегнан-Х-рецептором, окрім СYP3A4. Ефективність пероральних контрацептивів у разі їх одночасного застосування може бути знижена.

#### **Особливості застосування.**

##### Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт

Під час проведення клінічних досліджень препарату Алекенза® повідомлялося про випадки ІЗЛ/пневмоніту (див. розділ «Побічні реакції»). Слід контролювати стан пацієнтів щодо появи симптомів з боку легень, які свідчать про розвиток пневмоніту. Застосування

препарату Алекенза® пацієнтам з діагностованим ІЗЛ/пневмонітом слід негайно призупинити, а у разі якщо не виявлено інших потенційних причин виникнення ІЗЛ/пневмоніту, лікування слід остаточно припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Гепатотоксичність

Під час проведення базових клінічних досліджень препарату Алекенза® повідомлялося про випадки підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) більше ніж у 5 разів від ВМН, а також підвищення рівня білірубину більше ніж у 3 рази від ВМН (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість цих явищ виникало протягом перших 3 місяців лікування. Під час базових клінічних досліджень препарату Алекенза® повідомлялося, що у трьох пацієнтів з підвищенням рівнів АСТ/АЛТ 3–4 ступеня спостерігалось ураження печінки, спричинене застосуванням препарату. Одночасне підвищення рівня АЛТ або АСТ у 3 рази вище ВМН або більше та загального білірубину у 2 рази вище ВМН або більше за нормального рівня лужної фосфатази спостерігалось у одного пацієнта, який отримував лікування під час клінічних досліджень препарату Алекенза®.

Показники функціональних проб печінки, зокрема рівні АЛТ, АСТ та загального білірубину, слід контролювати перед початком лікування, а далі – кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування. В подальшому, оскільки явища гепатотоксичності можуть виникати пізніше, ніж через 3 місяці, слід проводити моніторинг періодично, а у пацієнтів з підвищеними рівнями амінотрансфераз і білірубину – частіше. Залежно від ступеня тяжкості побічних реакцій застосування препарату Алекенза® необхідно призупинити та відновити у зниженій дозі або припинити остаточно, як описано у таблиці 2 (див. розділі «Спосіб застосування та дози»).

#### Тяжка міалгія і підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК)

Під час базових клінічних досліджень препарату Алекенза® повідомлялося про випадки міалгії та кістково-м'язового болю, зокрема 3 ступеня тяжкості (див. розділ «Побічні реакції»).

Також під час базових клінічних досліджень спостерігалися випадки підвищення рівня КФК, зокрема 3 ступеня тяжкості (див. розділ «Побічні реакції»). Середній час до виникнення підвищення рівня КФК 3 ступеня під час клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) становив 14 днів.

Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-які випадки болю, чутливості або слабкості у м'язах невідомої етіології. Рівні КФК слід контролювати кожні два тижні протягом першого місяця лікування і за клінічними показаннями у пацієнтів, які повідомили про відповідні симптоми. Залежно від ступеня підвищення рівня КФК, застосування препарату Алекенза® необхідно призупинити, а потім відновити у зниженій дозі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Брадикардія

Під час застосування препарату Алекенза® може виникати симптоматична брадикардія (див. розділ «Побічні реакції»). Слід регулярно контролювати частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск за клінічними показаннями. У разі розвитку асимптоматичної брадикардії корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо у пацієнтів виникає симптоматична брадикардія або загрозові для життя ефекти, слід оцінити супутню терапію лікарськими засобами, які здатні викликати брадикардію, а також антигіпертензивними лікарськими засобами, а лікування препаратом Алекенза® слід відкоригувати, як описано у таблиці 2 (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Фотосенсибілізація

Під час застосування препарату Алекенза® повідомлялося про підвищену чутливість до сонячного світла (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати уникати тривалого впливу сонячного світла під час застосування препарату Алекенза®, а також протягом принаймні 7 днів після припинення лікування. Пацієнтам також слід

рекомендувати користуватися сонцезахисними засобами широкого спектра ультрафіолет А (УФА)/ультрафіолет В (УФВ) і бальзамом для губ (сонцезахисний фактор  $\geq 50$ ) для захисту від можливих сонячних опіків.

#### Жінки репродуктивного віку

Препарат Алекенза<sup>®</sup> може спричиняти шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітній жінці. Пацієнтам жіночої статі репродуктивного віку, які отримують препарат Алекенза<sup>®</sup>, необхідно використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування і протягом принаймні 3 місяців після прийому останньої дози препарату Алекенза<sup>®</sup> (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Непереносимість лактози

Даний лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, вродженою лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

#### Вміст натрію

Добова доза препарату Алекенза<sup>®</sup> (1200 мг) містить 48 мг натрію, що еквівалентно 2,4% рекомендованого ВООЗ максимального рівня щоденного прийому (2 г) натрію для дорослих.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час застосування препарату Алекенза<sup>®</sup>. Пацієнткам репродуктивного віку, які отримують препарат Алекенза<sup>®</sup>, необхідно використовувати висоефективні методи контрацепції під час лікування та протягом принаймні 3 місяців після прийому останньої дози препарату Алекенза<sup>®</sup>.

#### Вагітність

Дані щодо застосування препарату Алекенза<sup>®</sup> вагітним жінкам відсутні або наявні в обмеженій кількості. З огляду на механізм дії препарату Алекенза<sup>®</sup>, у разі застосування вагітній жінці він може мати шкідливий вплив на плід. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Пацієнтки, які завагітніли під час застосування препарату Алекенза<sup>®</sup> або протягом 3 місяців після прийому останньої дози препарату Алекенза<sup>®</sup>, повинні звернутися до свого лікаря і бути попереджені про можливий шкідливий вплив лікування на плід.

#### Годування груддю

Невідомо, чи екскретуються алектиніб і його метаболіти у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Жінкам слід рекомендувати утримуватися від грудного вигодовування під час застосування препарату Алекенза<sup>®</sup>.

#### Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах з метою оцінки впливу препарату Алекенза<sup>®</sup> не проводили. У дослідженнях загальної токсичності небажаного впливу на чоловічі та жіночі статеві органи не спостерігалось.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Препарат Алекенза<sup>®</sup> має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Слід дотримуватися обережності під час керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами, оскільки під час застосування препарату Алекенза<sup>®</sup> у пацієнтів може спостерігатися симптоматична брадикардія (наприклад синкопе, запаморочення, артеріальна гіпотензія) або порушення зору (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup> слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Слід використовувати валідований тест для підтвердження ALK-позитивного НДРЛ. ALK-позитивний статус НДРЛ слід встановити до початку лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup>.

### Дозування

Рекомендована доза препарату Алекенза<sup>®</sup> становить 600 мг (чотири капсули по 150 мг) 2 рази на добу (загальна добова доза становить 1200 мг) під час вживання їжі.

Початкова доза пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом–П'ю) становить 450 мг двічі на добу під час вживання їжі (загальна добова доза становить 900 мг).

### Тривалість лікування

Лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup> слід продовжувати до прогресування захворювання або до виникнення неприйнятної токсичності.

### Пропущена доза

У разі пропуску запланованого прийому дози препарату Алекенза<sup>®</sup>, пацієнту слід прийняти цю дозу, якщо до прийому наступної дози залишилося не менше 6 годин. Пацієнтам не слід приймати дві дози одночасно, щоб компенсувати пропущену дозу. У разі виникнення блювання після прийому препарату Алекенза<sup>®</sup> пацієнтам слід приймати наступну дозу у запланований час.

### Корекція дози

Для контролю над розвитком побічних реакцій може виникнути необхідність у зниженні дози препарату, тимчасовому призупиненні або остаточному припиненні лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup>. Знижувати дозу препарату Алекенза<sup>®</sup> слід поступово – на 150 мг 2 рази на добу, залежно від переносимості препарату. Слід остаточно припинити лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup> у разі непереносимості пацієнтом дози 300 мг 2 рази на добу.

Рекомендації щодо корекції дози наведено у таблицях 1 та 2.

**Таблиця 1** Схема зниження дози

Зниження дози	Дозування
Доза	600 мг 2 рази на добу
Перше зниження дози	450 мг 2 рази на добу
Друге зниження дози	300 мг 2 рази на добу

**Таблиця 2** Рекомендації щодо корекції дози у разі розвитку зазначених побічних реакцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Ступінь згідно з СТСАЕ	Лікування препаратом Алекенза <sup>®</sup>
ІЗЛ/пневмоніт будь-якого ступеня тяжкості	Негайно призупинити або остаточно припинити застосування препарату Алекенза <sup>®</sup> , якщо не виявлено інших можливих причин виникнення ІЗЛ/пневмоніту.
Підвищення рівня АЛТ або АСТ $\geq 3$ ступеня ( $y > 5$ разів вище ВМН) з підвищенням рівня загального білірубину в $\leq 2$ рази вище ВМН	Тимчасово призупинити лікування до відновлення показників до вихідного рівня або до $\leq 1$ ступеня ( $y \leq 3$ рази вище ВМН), потім відновити прийом препарату у зниженій дозі (див. таблицю 1).
Підвищення рівня АЛТ або АСТ $\geq 2$ ступеня ( $y > 3$ рази вище ВМН) з підвищенням рівня загального білірубину в $> 2$ рази вище ВМН у разі відсутності холестазу або гемолізу	Остаточно припинити лікування препаратом Алекенза <sup>®</sup> .

Ступінь згідно з СТСАЕ	Лікування препаратом Алекенза®
Брадикардія <sup>а</sup> 2 ступеня або 3 ступеня (симптоматична, може бути тяжкого ступеня і клінічно значуща, показане медичне втручання)	<p>Тимчасово припинити лікування до зникнення симптомів брадикардії (<math>\leq 1</math> ступеня) або до відновлення частоти серцевих скорочень <math>\geq 60</math> уд/хв. Оцінити супутнє застосування лікарських засобів, які можуть викликати брадикардію, а також антигіпертензивних лікарських засобів.</p> <p>Якщо було визначено препарат супутньої терапії, що впливає на ЧСС, і його відмінили або змінили дозування, тоді слід відновити лікування у попередньо застосовуваній дозі після зникнення симптомів брадикардії (<math>\leq 1</math> ступеня) або відновлення частоти серцевих скорочень до <math>\geq 60</math> уд/хв.</p> <p>Якщо препарат супутньої терапії, що впливає на ЧСС, не було визначено або його застосування не було припинено чи не було змінено дозування, тоді слід відновити лікування у зниженій дозі після зникнення симптомів брадикардії (<math>\leq 1</math> ступеня) або відновлення частоти серцевих скорочень до <math>\geq 60</math> уд/хв (див. таблицю 1).</p>
Брадикардія <sup>а</sup> 4 ступеня (загрозливі для життя наслідки, показане негайне медичне втручання)	<p>Слід остаточно припинити лікування, якщо не було визначено іншого препарату супутньої терапії, що викликає брадикардію.</p> <p>Якщо було визначено препарат супутньої терапії, що викликає брадикардію, і його відмінили або змінили дозування, тоді слід відновити лікування у зниженій дозі (див. таблицю 1) після зникнення симптомів брадикардії (<math>\leq 1</math> ступеня) або відновлення частоти серцевих скорочень до <math>\geq 60</math> уд/хв та проводити частий моніторинг згідно з клінічними показаннями.</p> <p>У разі рецидиву слід остаточно припинити лікування препаратом.</p>
Підвищення рівня КФК у $> 5$ разів вище ВМН	Тимчасово припинити лікування до відновлення показників до вихідного рівня або до рівня КФК у $\leq 2,5$ раза вище ВМН, потім відновити лікування у тій же дозі.
Підвищення рівня КФК у $> 10$ разів вище ВМН або підвищення КФК у $> 5$ разів вище ВМН вдруге	Тимчасово припинити лікування до відновлення показників до вихідного рівня або до рівня КФК у $\leq 2,5$ раза вище ВМН, потім відновити лікування у зниженій дозі, згідно з таблицею 1.

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспаратамінотрансфераза; КФК – креатинфосфокіназа; СТСАЕ – загальні критерії термінології побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Національного інституту онкології США; ІЗЛ – інтерстиціальне захворювання легень; ВМН – верхня межа норми

<sup>а</sup>Частота серцевих скорочень менше 60 ударів за хвилину (уд/хв).

### Особливі групи пацієнтів

#### *Порушення функції печінки*

Корекція початкової дози пацієнтам з порушенням функції печінки легкого (клас А за Чайлдом–П'ю) чи середнього (клас В за Чайлдом–П'ю) ступеня тяжкості не потрібна.



Початкова доза пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом–П'ю) становить 450 мг двічі на добу (загальна добова доза становить 900 мг) (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Усім пацієнтам з порушенням функції печінки рекомендується відповідний моніторинг (зокрема, маркерів печінкової функції), див. розділ «Особливості застосування».

#### *Порушення функції нирок*

Корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок легкого і середнього ступеня не потрібна. Застосування препарату Алекенза® пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня не досліджували. Однак, оскільки виведення алектинібу нирками незначне, корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)*

Обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату Алекенза® пацієнтам віком від 65 років не свідчать про необхідність корекції дози для пацієнтів літнього віку (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дані стосовно пацієнтів віком понад 80 років відсутні.

#### *Пацієнти з великою масою тіла (> 130 кг)*

Хоча моделювання ФК препарату Алекенза® не свідчить про низьку експозицію у пацієнтів з великою масою тіла (> 130 кг), однак алектиніб розподіляється значною мірою та клінічні дослідження алектинібу проводили за участю пацієнтів з масою тіла 36,9–123 кг. Дані щодо застосування пацієнтам з масою тіла більше 130 кг відсутні.

#### Спосіб застосування

Препарат Алекенза® призначений для перорального застосування. Капсули тверді слід ковтати цілими, не відкривати і не розчиняти їх. Приймати їх необхідно під час вживання їжі (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Діти*

Безпека та ефективність застосування препарату Алекенза® дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

#### ***Передозування.***

У разі передозування необхідно ретельно контролювати стан пацієнта та проводити загальні підтримувальні заходи. Специфічного антидоту для препарату Алекенза® немає.

#### ***Побічні реакції.***

##### Резюме профілю безпеки

Дані, наведені нижче, відображають експозицію препарату Алекенза® у 405 пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ, які брали участь в одному рандомізованому клінічному дослідженні III фази (BO28984) та у двох непорівняльних клінічних дослідженнях II фази (NP28761, NP28673). Ці пацієнти отримували препарат у рекомендованій дозі 600 мг два рази на добу. У клінічних дослідженнях II фази (NP28761, NP28673; N=253) середня тривалість експозиції препарату Алекенза® становила 11 місяців. У дослідженні BO28984 (ALEX; N=152) середня тривалість експозиції препарату Алекенза® становила 17,9 місяця, тоді як середня тривалість експозиції кризотинібу становила 10,7 місяця.

Найбільш частими побічними реакціями (≥ 20 %) були запор (35 %), набряки (30 %, зокрема периферичні набряки, набряки, генералізований набряк, набряк повік, періорбітальний набряк, набряк обличчя і локалізовані набряки) та міалгія (28 %, зокрема міалгія та кістково-м'язовий біль).

##### Перелік побічних реакцій

У таблиці 3 наведено побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували препарат Алекенза® у ході двох клінічних досліджень II фази (NP28761, NP28673) та одного клінічного дослідження III фази (BO28984; ALEX), а також у постмаркетинговий період.

Побічні реакції, наведені у таблиці 3, представлено за класами систем органів і категоріями частоти, визначеними за такими критеріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ). У кожному класі системи органів небажані ефекти представлені у порядку зменшення їх частоти.

**Таблиця 3.** Побічні реакції, про які повідомляли під час проведення клінічних досліджень препарату Алекенза® (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) і під час постмаркетингового періоду.

Клас системи органів	Алекенза® N=405		
	Усі ступені (%)	Категорія частоти (усі ступені)	Ступені 3-4 (%)
<b>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</b>			
Анемія <sup>1)</sup>	17	Дуже часто	3,0
<b>Порушення з боку нервової системи</b>			
Дисгевзія <sup>2)</sup>	5,2	Часто	0,2
<b>Порушення з боку органів зору</b>			
Порушення зору <sup>3)</sup>	8,6	Часто	0
<b>Кардіологічні порушення</b>			
Брадикардія <sup>4)</sup>	8,9	Часто	0
<b>Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення</b>			
Інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт	0,7	Нечасто	0,2
<b>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</b>			
Запор	35	Дуже часто	0
Нудота	19	Дуже часто	0,5
Діарея	16	Дуже часто	0,7
Бльовання	11	Дуже часто	0,2
Стоматит <sup>5)</sup>	3,0	Часто	0
<b>Порушення з боку гепатобіліарної системи</b>			
Підвищений рівень білірубину <sup>6)</sup>	18	Дуже часто	3,2
Підвищений рівень АСТ	15	Дуже часто	3,7
Підвищений рівень АЛТ	14	Дуже часто	3,7
Підвищений рівень лужної фосфатази**	6,2	Часто	0,2
Ураження печінки, спричинене застосуванням препарату <sup>7)</sup>	0,7	Нечасто	0,7
<b>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>			
Висип <sup>8)</sup>	18	Дуже часто	0,5
Фотосенсибілізація	9,1	Часто	0,2
<b>Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</b>			
Міалгія <sup>9)</sup>	28	Дуже часто	0,7
Підвищений рівень креатинфосфокінази у крові	10	Дуже часто	3,2
<b>Порушення з боку нирок і сечовидільної системи</b>			
Підвищений рівень креатиніну у крові	7,2	Часто	0,7*
Гостре ураження нирок	1,0	Часто	1,0*
<b>Загальні порушення і реакції у місці введення</b>			
Набряки <sup>10)</sup>	30	Дуже часто	0,7
<b>Обстеження</b>			
Збільшення маси тіла	12	Дуже часто	0,7

\* Включає один випадок 5 ступеня тяжкості

\*\* Підвищений рівень лужної фосфатази спостерігався у постмаркетинговому періоді та в базових дослідженнях II та III фази.

1) включає випадки анемії та зниження рівня гемоглобіну

2) включає випадки дисгевзії та гіпогевзії

3) включає випадки нечіткості зору, порушення зору, плаваючі помутніння склистого тіла, зниження гостроти зору, астенопію і диплопію

4) включає випадки брадикардії та синусової брадикардії

5) включає випадки стоматиту і утворення виразок у ротовій порожнині

6) включає випадки підвищеного рівня білірубину в крові, гіпербілірубінемії та підвищеного рівня кон'югованого білірубину

7) зокрема у двох пацієнтів повідомлялося про таку побічну реакцію (згідно з MedDRA), як ураження печінки, спричинене застосуванням препарату; а також у одного пацієнта зафіксовано підвищення рівнів АСТ і АЛТ 4 ступеня, у якого ураження печінки, спричинене застосуванням препарату, було підтверджене біопсією печінки

8) зокрема випадки висипу, макуло-папульозного висипу, акнеїформного дерматиту, еритеми, генералізованого висипу, папульозного висипу, сверблячого висипу, макульозного висипу і ексфолювативного висипу

9) включає випадки міалгії та кістково-м'язового болю

10) включає випадки периферичних набряків, набряків, генералізованого набряку, набряку повік, періорбітального набряку, набряку обличчя і локалізованих набряків

### Опис окремих побічних реакцій

Профіль безпеки препарату Алекенза<sup>®</sup> загалом залишався незмінним у ході базових клінічних досліджень III фази VO28984 (ALEX) та II фази (NP28761, NP28673).

### Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup>, виникали ІЗЛ/пневмоніт тяжкого ступеня. Під час проведення клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) у 1 з 405 пацієнтів, які отримували препарат Алекенза<sup>®</sup> (0,2 %), спостерігалось ІЗЛ 3 ступеня. Це явище призвело до припинення лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup>. У клінічному дослідженні III фази VO28984 ІЗЛ/пневмоніт 3 і 4 ступеня у пацієнтів, які отримували препарат Алекенза<sup>®</sup>, не спостерігали, на відміну від 2 % пацієнтів, які отримували кризотиніб. Летальних випадків ІЗЛ під час клінічних досліджень не було. Слід контролювати стан пацієнтів щодо появи симптомів з боку легень, які вказують на пневмоніт (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

### Гепатотоксичність

Під час проведення клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) два пацієнти з підвищенням рівнів АСТ/АЛТ 3–4 ступеня мали ураження печінки, спричинене застосуванням препарату, яке було підтверджене біопсією печінки. Крім того, в одного пацієнта спостерігалось ураження печінки 4 ступеня, спричинене застосуванням препарату. У двох із цих випадків це призвело до припинення лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup>. У пацієнтів, які отримували препарат Алекенза<sup>®</sup> під час клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984), спостерігалися такі побічні реакції, як підвищення рівнів АСТ і АЛТ (15 % і 14 % відповідно). Більшість цих явищ були 1 і 2 ступеня тяжкості, а явища  $\geq 3$  ступеня спостерігалися у 3,7 % пацієнтів. Побічні явища зазвичай виникали протягом перших 3 місяців лікування, були, як правило, несталими та минали у разі тимчасового призупинення лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup> (зафіксовані у 1,5 % і 3,0 % пацієнтів відповідно) або у разі зниження дози препарату (2,2 % і 1,2 % відповідно). У 1,2 % і 1,5 % пацієнтів підвищення рівнів АСТ і АЛТ відповідно призвело до припинення лікування препаратом Алекенза<sup>®</sup>. Під час клінічного дослідження III фази VO28984 підвищення рівнів АЛТ або АСТ 3 або 4 ступеня спостерігалось у 5 % пацієнтів, які отримували препарат Алекенза<sup>®</sup>, порівняно з 15 % і 11 % пацієнтів, які отримували кризотиніб.

Під час клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) підвищення рівня білірубину як побічна реакція, спостерігалось у 18 % пацієнтів, які отримували препарат Алекенза<sup>®</sup>. Більшість явищ була 1 і 2 ступеня тяжкості; явища 3 ступеня спостерігалися у 3,2 % пацієнтів. Такі явища зазвичай виникали протягом перших 3 місяців лікування, були, як

правило, тимчасовими і більшість з них минали у разі корекції дози препарату Алекенза®. У 5,2 % пацієнтів підвищення рівня білірубину призводило до корекції дози препарату, а у 1,5 % пацієнтів підвищення рівня білірубину призводило до припинення лікування препаратом Алекенза®. Під час клінічного дослідження III фази VO28984 підвищення рівня білірубину 3 або 4 ступеня виникало у 3,3 % пацієнтів, які отримували препарат Алекенза®, порівняно з відсутністю таких випадків у пацієнтів, які отримували кризотиніб.

Одночасне підвищення рівнів АЛТ або АСТ у три рази вище ВМН або більше і загального білірубину у два рази вище ВМН або більше за нормальних показників лужної фосфатази спостерігалось у одного пацієнта (0,2 %), який отримував лікування у ході клінічних досліджень препаратом Алекенза®.

У пацієнтів слід контролювати показники функції печінки, зокрема АЛТ, АСТ і загальний білірубін, як зазначено у розділі «Особливості застосування», а також лікувати такі стани, як рекомендовано у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### Брадикардія

Під час проведення клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) повідомляли про випадки брадикардії (8,9 %) 1 або 2 ступеня у пацієнтів, які отримували препарат Алекенза®. Явищ  $\geq 3$  ступеня тяжкості не спостерігалось. У 66 із 365 пацієнтів (18 %), яких лікували препаратом Алекенза®, спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень менше 50 ударів за хвилину після застосування препарату. Під час клінічного дослідження III фази VO28984 зниження частоти серцевих скорочень менше 50 уд/хв після застосування препарату спостерігалось у 15 % пацієнтів, яких лікували препаратом Алекенза®, порівняно з 20 % пацієнтів, які отримували кризотиніб. Лікування пацієнтів, у яких спостерігається симптоматична брадикардія, слід проводити згідно з рекомендаціями, які наведено у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування». Жодний випадок брадикардії не призвів до припинення лікування препаратом Алекенза®.

#### Тяжка міалгія і підвищення рівня КФК

Під час клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) повідомлялося про випадки міалгії (28 %), зокрема явища міалгії (22 %) і кістково-м'язовий біль (7,4 %) у пацієнтів, які отримували препарат Алекенза®. Більшість явищ були 1 або 2 ступеня, а у трьох пацієнтів (0,7 %) спостерігалися явища 3 ступеня. Корекція дози препарату Алекенза® через ці побічні явища була необхідна лише для двох пацієнтів (0,5 %); лікування препаратом Алекенза® не було припинене через ці явища міалгії. Підвищення рівня КФК виникало у 43 % з 362 пацієнтів, лабораторні дані яких щодо КФК були наявні у клінічних дослідженнях (NP28761, NP28673, VO28984) із застосуванням препарату Алекенза®. Частота підвищення рівня КФК 3 ступеня спостерігалось у 3,7 % пацієнтів. Медіана часу до підвищення КФК 3 ступеня становила 14 днів у клінічних дослідженнях (NP28761, NP28673, VO28984). Корекція дози у зв'язку з підвищенням рівня КФК проводилася у 3,2 % пацієнтів; припинення лікування препаратом Алекенза® внаслідок підвищення рівня КФК не відзначалося. Під час клінічного дослідження VO28984 не повідомлялося про тяжку міалгію. Під час базового клінічного дослідження III фази VO28984 (ALEX) повідомлялося про підвищення рівня КФК 3 ступеня у 2,6 % пацієнтів, які отримували препарат Алекенза®, та у 1,3 % пацієнтів, які отримували кризотиніб; медіана часу до підвищення рівня КФК 3 ступеня становила 27,5 дня і 369 днів відповідно.

#### Вплив на шлунково-кишковий тракт

Найбільш частими побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були запор (35 %), нудота (19 %), діарея (16 %) і блювання (11 %). Більшість цих явищ були легкого або середнього ступеня; повідомляли про такі явища 3 ступеня, як діарея (0,7 %), нудота (0,5 %) і блювання (0,2 %). Ці явища не призводили до припинення лікування препаратом Алекенза®. Середній час до виникнення запору, нудоти, діареї та/або блювання під час клінічних досліджень (NP28761, NP28673, VO28984) становив 21 день. Частота виникнення побічних явищ знижувалася після першого місяця лікування. Під час клінічного дослідження III фази VO28984 в одного пацієнта (0,2 %) у групі лікування препаратом Алекенза® спостерігалася нудота 4 ступеня, а частота нудоти, блювання і діареї 3 і 4 ступеня у групі лікування кризотинібом становила 3,3 %, 3,3 % і 2,0 % відповідно.

**Термін придатності.**

3 роки

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла та вологи при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 8 капсул твердих у блістері з тришарової плівки та алюмінієвої фольги. По 7 блістерів у картонній пачці, по 4 пачки у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Віадуктштрассе 33, 4051 Базель, Швейцарія

**Дата останнього перегляду.**

31.10.2018