

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2024 ж. «22» қараша
№ N081413 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Алеценза 150 мг, капсулалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Алектиниб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында

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

Дәрілік препараттың құрамында бар екені ескерілуі керек қосымша заттар: лактоза (моногидрат), 33.7 мг; натрий (натрий лаурилсульфаты), 6 мг; индиготин алюминий лагы FD&C №2 (E132) (баспалық сия құрамында 13.0%).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар.

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

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

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Алеценза препараты өкпенің резекцияланған ұсақ жасушалы емес обырының (ӨҰЖЕО) адьювантты емі ретінде.

Алеценза препараты қайталану қаупі жоғары ALK-оң ӨҰЖЕО бар ересек пациенттерде ісіктің толық резекциясынан кейін монотерапия түрінде адьювантты емдеу ретінде қолданылады (іріктеу критерийлерін 5.1 бөлімінен қараңыз).

Өкпенің таралған ұсақ жасушалы емес обырын (ӨҰЖЕО) емдеу.

Алеценза препараты монорежимде анапластикалық лимфома киназасының ісік экспрессиясымен (ALK-оң ӨҰЖЕО) өкпенің таралған ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖЕО) бар ересек пациенттерді емдеудің алғашқы желісінде қолданылады.

Алеценза препараты монорежимде ALK-оң таралған ӨҰЖЕО бар, бұрын кризотинибпен ем қабылдаған ересек пациенттерді емдеу үшін қолданылады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Алеценза препаратымен емдеуді тәжірибелі химиотерапевттің қадағалауымен бастау және жүргізу керек.

ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттерді анықтау үшін ALK экспрессиясын анықтаудың валидацияланған анықтау әдісін пайдалану қажет. Алеценза препаратын ӨҰЖЕО емдеуде қолданар алдында ALK ісік экспрессиясының бар-жоқтығын анықтау қажет.

Дозалау режимі

Алеценза препаратының ұсынылған дозасы тамақпен бірге күніне екі рет 600 мг (150 мг-ден төрт капсуланы) құрайды (жалпы тәуліктік дозасы 1200 мг).

Бауыр функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы (Чайлд-Пью бойынша С класы) бар пациенттерде бастапқы дозасы күніне екі рет тамақпен бірге 450 мг құрауы тиіс (жалпы тәуліктік дозасы 900 мг).

Резекцияланған ӨҰЖЕО адыювантты емі

Алеценза препаратымен емдеуді ауру қайталанғанға дейін, қолайсыз уыттылық болғанға дейін немесе 2 жыл бойы жалғастыру керек.

Өкпенің таралған ұсақ жасушалы емес обырын емдеу

Алеценза препаратымен емдеуді ауру үдегенге дейін немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін жалғастыру керек.

Қабылдаудың кідіруі немесе дозасын өткізіп алу

Егер Алеценза препаратының кезекті дозасын қабылдауды өткізіп алса, өткізіп алған дозасы мен келесі жоспарлы дозасын қабылдау арасындағы аралық 6 сағаттан кем болмаған жағдайда, пациенттер оны кешірек қабылдай алады. Пациенттер өткізіп алған дозасының орнын толтыру мақсатында қосарлы дозасын қабылдамауы керек. Егер Алеценза препаратын қабылдағаннан кейін құсу орын алса, келесі дозасын жоспарланған уақытында қабылдау керек.

Дозасын түзету

Жағымсыз құбылыстарды бақылауға алу үшін дозасын азайту, Алеценза препаратымен емдеуді уақытша үзе тұру немесе тоқтату қажет болуы мүмкін. Препараттың дозасын жағымдылығына байланысты біртіндеп, күніне екі рет 150 мг-ге азайту керек. Егер препаратты жақпаушылығына байланысты, тәулігіне екі рет 300 мг дозада қолдануға мүмкіндік болмаса, Алеценза препаратымен емдеуді толықтай тоқтату керек.

Дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар төменде 1 және 2-кестелерде берілген.

1-кесте. Дозаны төмендету сызбасы

Дозаны төмендету сызбасы	Доза деңгейі
Доза	600 мг тәулігіне 2 рет
Дозаны бірінші төмендету	450 мг тәулігіне 2 рет
Дозаны екінші төмендету	300 мг тәулігіне 2 рет

2-кесте. Жекелеген жағымсыз дәрілік реакциялардың дамуы кезінде дозаны түзету жөніндегі ұсынымдар (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз)

СТСАЕ бойынша жағымсыз реакцияның ауырлық дәрежесі	Алеценза препаратымен емдеу
Ауырлығы әртүрлі дәрежедегі ӨИА/пневмонит	Егер ӨИА/пневмониттің дамуының өзге де ықтимал себептері анықталмаса, Алеценза препаратымен емдеуді дереу тоқтата тұру және толық тоқтату.
Жалпы билирубин концентрациясының $\leq 2 \times \text{ҚЖШ}$ қатарлас артуымен АЛТ немесе АСТ белсенділігінің ≥ 5 ауырлық дәрежесіне ($> 5 \times \text{ҚЖШ}$) дейін жоғарылауы	Көрсеткіштер бастапқы деңгейге дейін немесе ауырлық дәрежесінің ≤ 3 -ге ($\leq 3 \times \text{ҚЖШ}$) қалпына келтірілгенге дейін, препаратты төмендетілген дозада қабылдауды кейіннен жаңғырта отырып, емді уақытша тоқтата тұру (1-кестені қараңыз).
Холестаз немесе гемолиз болмаған кезде жалпы билирубин концентрациясының $> 2 \times \text{ҚЖШ}$ қатарлас жоғарылауымен АЛТ немесе АСТ белсенділігінің ≥ 3 ауырлық дәрежесіне ($\geq 3 \times \text{ҚЖШ}$) дейін жоғарылауы	Алеценза препаратымен емдеуді толығымен тоқтату.
2 немесе 3 дәрежедегі брадикардия ^a (симптоматикалық, ықтимал ауыр және клиникалық маңызы бар, медициналық араласымды қажет ететін)	Брадикардияның ауырлық дәрежесі ≤ 1 дәрежеге дейін (симптомсыз) азайғанша немесе жүректің жиырылу жиілігі минутына ≥ 60 соғуға дейін қалпына келгенше емді уақытша тоқтата тұру. Брадикардияны туындататын қабілеті белгілі қатарлас препараттардың әсерін, сондай-ақ гипертензияға қарсы препараттардың әсерін бағалау қажет. Егер бір мезгілде қолданылатын ықпал етуші препарат анықталса және тоқтатылса немесе оның дозасына түзету жүргізілсе,

	брадикардияның ауырлық дәрежесі ≤ 1 дәрежеге дейін (симптомсыз) азайғаннан немесе жүректің жиырылу жиілігі минутына ≥ 60 соғуға дейін ұлғайған соң бастапқы дозада Алеценза препаратымен емді жаңарту керек. Егер мұндай препарат анықталмаса немесе тоқтатылмаса немесе оның дозасына түзету жүргізілмесе, брадикардияның ауырлық дәрежесі ≤ 1 дәрежеге дейін (симптомдарсыз) азайғаннан немесе жүректің жиырылу жиілігі минутына ≥ 60 соғуға дейін ұлғайған соң Алеценза препаратымен емді төмендетілген дозада жаңарту керек (1-кестені қараңыз).
4 ауырлық дәрежесіндегі брадикардия ^a (өмірге қауіп төндіретін салдары бар, дереу медициналық араласымды талап ететін)	Егер бір мезгілде қолданылатын ықпал етуші препарат анықталмаса, препаратпен емдеуді толығымен тоқтату керек. Егер мұндай препарат анықталса және тоқтатылса немесе оның дозасына түзету жүргізілсе, брадикардияның ауырлық дәрежесі ≤ 1 дәрежеге дейін (симптомдарсыз) азайғаннан немесе жүректің жиырылу жиілігі минутына ≥ 60 соғуға дейін ұлғайған соң, клиникалық көрсеткіштерге сәйкес тұрақты бақылау жағдайында Алеценза препаратымен емді төмендетілген дозада жаңарту керек (1-кестені қараңыз). Брадикардия қайтадан туындаған жағдайда, Алеценза препаратын қолдануды толықтай тоқтату керек.
КФК белсенділігінің артуы $>5 \times \text{ҚЖШ}$	Көрсеткішті бастапқы деңгейге дейін немесе $\leq 2.5 \times \text{ҚЖШ}$ дейін қалпына келтіргенше, препаратты сол дозада қабылдауды кейіннен жаңғырта отырып, емді уақытша тоқтата тұру керек.
КФК белсенділігінің артуы $>10 \times \text{ҚЖШ}$ немесе КФК белсенділігінің қайта артуы $>5 \times \text{ҚЖШ}$	Көрсеткішті бастапқы деңгейге дейін немесе $\leq 2.5 \times \text{ҚЖШ}$ дейін қалпына келтіргенше емді уақытша тоқтата тұру, кейіннен препаратты төмендетілген дозада қабылдауды қайта жалғастыру (1-кестені қараңыз).
Гемоглобиннің <10 г/дл көрсеткішімен гемолиттік анемия (ауырлығы ≥ 2 дәрежелі)	Құбылыс басылғанға дейін емдеуді уақытша тоқтата тұру, содан соң препаратты қолдануды төмендетілген дозада қайта бастау (1-кестені қараңыз) немесе оны толықтай тоқтату керек.

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; КФК = креатинфосфокиназа; STCAE = Жағымсыз реакцияларды бағалауға арналған жалпы терминологиялық критерийлер; ӨИА= өкпенің интерстициялық ауруы; ҚЖШ= қалыптың жоғарғы шегі

^a Жүректің жиырылу жиілігі минутына 60 соғудан аз

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл (Чайлд-Пью бойынша А класы) немесе орташа (Чайлд-Пью бойынша В класы) бұзылуы бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету талап етілмейді. Бауыр функциясы ауыр дәрежелі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттерде емдеуді тамақпен бірге күніне екі рет 450 мг бастапқы дозадан (жалпы тәуліктік дозасы 900 мг) бастаған жөн (5.2 бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттердің барлығында тиісінше қадағалау (мысалы, бауыр функциясының көрсеткіштерін бақылау) ұсынылады, 4.4 бөлімін қараңыз

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде Алеценза препаратын қолдану зерттелмеген. Алайда, алектиниб бүйрек арқылы елеусіз дәрежеде шығарылатындықтан, бүйрек функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді (5.2 бөлімін қараңыз).

Егде жастағы пациенттер (≥ 65 жас)

65 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттерде Алеценза препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігінің шектеулі деректері, егде жастағы пациенттерде дозасын түзету қажет емес деп шамалауға негіз болады (5.2 бөлімін қараңыз). 80 жастан асқан пациенттер туралы деректер жоқ.

Балалар

Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде Алеценза препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Артық дене салмағы (>130 кг)

Алеценза препараты үшін фармакокинетикалық модельдеу артық дене салмағы бар (яғни >130 кг) пациенттерде экспозициясының төмендегенін көрсетпейтіндігіне қарамастан, алектиниб тіндерде кеңінен таралады; және клиникалық зерттеулерге дене салмағы 36.9-123 кг пациенттер қатысты. Дене салмағы 130 кг-ден жоғары пациенттер туралы деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Алеценза препараты ішке қабылдауға арналған. Капсулаларды тұтастай жұту қажет, капсулаларды ашуға немесе ерітуге болмайды. Капсулаларды тамақтану кезінде қабылдау керек (5.2 бөлімін қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- алектинибке немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Өкпенің интерстициялық ауруы (ӨИА)/пневмонит

Алеценза препаратының клиникалық зерттеулерінде ӨИА/пневмонит дамыған жағдайлар туралы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз).

Пневмонитті көрсететін өкпе симптомдарының дамуына қатысты пациенттерді бақылау қажет. ӨИА/пневмонит диагнозы қойылған пациенттерде Алеценза препаратымен емдеуді дереу тоқтату және егер ӨИА/пневмонит дамуының өзге де ықтимал себептері анықталмаса, Алеценза препаратымен емдеуді толық тоқтату керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Гепатотоксикалық

Алеценза препаратының негізгі клиникалық зерттеулерінде АЛТ және АСТ белсенділігінің $>5 \times \text{ҚЖШ}$ жоғарылауы, сондай-ақ билирубин концентрациясының $>3 \times \text{ҚЖШ}$ жоғарылауы байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл құбылыстардың көпшілігі емнің алғашқы 3 айында дамыды. Алеценза препаратының негізгі клиникалық зерттеулерінде 3-4 ауырлық дәрежесіндегі АСТ/АЛТ белсенділігі жоғары үш пациентте бауырдың дәрілік-индукцияланған зақымдануының дамуы туралы хабарланған. Клиникалық зерттеуде Алеценза препаратымен ем қабылдаған бір пациентте АЛТ немесе АСТ $\geq 3 \times \text{ҚЖШ}$ белсенділігінің бір мезгілде жоғарылауы және сілтілік фосфатазаның қалыпты белсенділігі кезінде жалпы билирубин концентрациясының $\geq 2 \times \text{ҚЖШ}$ жоғарылауы байқалған.

Бауыр функциясының көрсеткіштеріне, оның ішінде АЛТ, АСТ және жалпы билирубинге бастапқы деңгейде, содан кейін емдеудің алғашқы 3 айы ішінде әрбір 2 апта сайын мониторинг жүргізген жөн. Бұдан әрі мерзімді мониторингті жалғастыру қажет, себебі ауытқулар 3 ай емдеуден кейін де дамуы мүмкін. Аминотрансферазалар белсенділігінің жоғарылауы және билирубин концентрациясы байқалған пациенттерге анағұрлым жиі мониторинг қажет. Жағымсыз реакцияның ауырлық дәрежесіне байланысты Алеценза препаратымен емді препаратты қабылдауды төмендетілген дозада кейіннен жаңарта отырып, уақытша тоқтату немесе толық тоқтату керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Ауыр миалгия және КФК белсенділігінің жоғарылауы

Алеценза препаратының негізгі клиникалық зерттеулерінде миалгия немесе қаңқа-бұлшықет ауыруының, соның ішінде 3 ауырлық дәрежесінің дамығаны туралы айтылды (4.8 бөлімін қараңыз).

Алеценза препаратының негізгі клиникалық зерттеулерінде КФК белсенділігінің жоғарылағаны, соның ішінде ауырлығы ≥ 3 дәрежелі оқиғалары байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Ауырлығы 3 дәрежелі құбылыстар туындағанға дейінгі уақыт медианасы зерттеулердің барлығында (ВО28984, ВО40336, NP28761, NP28673) 15 күнді құрады.

Пациенттерге бұлшықет ауыруы дамуының, сезімталдықтың жоғарылауы немесе этиологиясы белгісіз әлсіздіктің кез келген жағдайлары туралы хабарлауды ұсынған жөн. КФК белсенділігін емнің бірінші айында әрбір 2 апта сайын және симптомдары туралы хабарлаған пациенттердегі клиникалық көрсеткіштерге сәйкес бағалау қажет. КФК белсенділігінің артуының ауырлық дәрежесіне байланысты Алеценза препаратымен емді препаратты қабылдауды кейіннен жаңғырта отырып, уақытша тоқтату немесе дозаны төмендету керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Брадикардия

Алеценза препаратын қолданғанда симптоматикалық брадикардия дамуы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Клиникалық көрсеткіштерге сәйкес жүректің жиырылу жиілігі мен артериялық қысымды бақылау қажет. Симптомсыз брадикардия дамыған жағдайда дозаны түзету талап етілмейді (4.2 бөлімін қараңыз). Симптоматикалық брадикардия немесе өмірге қауіп төндіретін жай-күйлер дамыған жағдайда брадикардияны туындататын қабілеті белгілі, қатарлас препараттардың әсерін, сондай-ақ гипертензияға қарсы препараттардың әсерін бағалау керек. Алеценза препаратының дозасын 2-кестеде келтірілген ұсынымдарға сәйкес түзету керек (4.2 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Гемолиттік анемия

Алеценза препаратын қолданғанда гемолиттік анемия жағдайлары байқалған (4.8 бөлімін қараңыз). Гемоглобин көрсеткіші 10 г/дл төмен болған және гемолиттік анемияға күдік болған жағдайда, Алеценза препаратымен емдеуді тоқтата тұру және тиісінше зертханалық тексеруді бастау керек. Гемолиттік анемия расталған жағдайда, Алеценза препаратын қолдануды тек құбылыс басылғаннан кейін ғана, 2-кестеде келтірілген ұсынымдарды басшылыққа ала отырып, төмендетілген дозасында қайта бастау керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Асқазан-ішек перфорациясы

Алектинибпен ем қабылдаған, жоғары қауіп тобындағы пациенттерде (мысалы, анамнезінде дивертикулиттің, асқазан-ішек жолындағы метастаздардың болуы, асқазан-ішек тесілуін дамыту қаупі белгілі дәрілік препаратты бір мезгілде қабылдау) асқазан-ішек тесілуі дамыған жағдайлар туралы хабарланды. Асқазан-ішек тесілуі дамыған жағдайда пациенттердің алектинибпен емделуді тоқтатуы туралы мәселені қарау керек. Пациенттер асқазан-ішек тесілуінің белгілері мен симптомдары туралы және олар дамыған жағдайда дереу емдеуші дәрігерге жүгіну қажеттігі туралы хабардар болуы тиіс.

Фотосезімталдық

Алеценза препаратын қолданған кезде күн сәулесінің әсеріне фотосезімталдық туралы хабарланды. Пациенттерге Алеценза препаратын қабылдау кезінде және емді тоқтатқаннан кейін кемінде 7 күн бойы күн астында ұзақ уақыт болмауға кеңес беру қажет. Сонымен қатар пациенттерге күннен қорғайтын құралдар мен спектрі ауқымды УК сәулелерден (ультракүлгін сәуленің А диапазоны (UVA)/ ультракүлгін сәуленің В диапазоны (UVB)) қорғайтын, және күн сәулесінің әсерінен күйік шалу мүмкіндігінен қорғану үшін күннен қорғайтын факторы жоғары (SPF ≥ 50), ерінге арналған бальзамды пайдалануды ұсыну керек.

Бала тууға қабілетті әйелдер

Алеценза препаратын жүкті әйелдерде қолдану шаранаға зақымдайтын әсер беруі мүмкін. Бала туу жасындағы пациент әйелдер емделу кезінде және Алеценза препаратының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 3 ай бойы контрацепцияның тиімділігі жоғары әдістерін пайдалануы тиіс (4.5, 4.6 және 5.3 бөлімдерін қараңыз).

Лактоза жақпаушылығы

Алеценза препаратының құрамында лактоза бар. Галактоза жағымдылығының сирек тұқым қуалайтын бұзылулары, туа біткен лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттер бұл дәрілік препаратты қабылдамағаны дұрыс.

Натрий мөлшері

Бұл препараттың құрамында тәуліктік (1200 мг) дозасында 48 мг натрий бар, бұл ересектер үшін ДДҰ ұсынған, натрийдің күнделікті ең жоғары 2 г тұтынылуының 2.4%-ына баламалы.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Басқа дәрілік заттардың алектинибке әсері

In vitro алынған деректерге сәйкес, СYP3A4 изоферменті алектиниб пен оның негізгі белсенді метаболиті М4 метаболизміне жауапты негізгі фермент болып табылады, бұл ретте СYP3A арқылы бауырдағы жалпы метаболизмінің 40% - 50%-ы жүзеге асырылады. *In vitro* жағдайларда М4 ALK-ға қатысты тиімділігі мен белсенділігінің ұқсастығын көрсетті.

СYP3A изоферментінің индукторлары

Тәулігіне бір рет 600 мг дозада рифампицинді (СYP3A изоферментінің күшті индукторын) 600 мг дозадағы алектинибті бір рет пероральді қабылдауымен бір мезгілде, бірнеше рет пероральді қолдану кезінде алектинибтің C_{max} және AUC_{inf} сәйкесінше 51% және 73%-ға төмендегені, және М4-тің C_{max} және AUC_{inf} сәйкесінше 2.20 және 1.79 есе жоғарылағаны байқалды. Алектиниб пен М4 біріккен экспозициясына әсері C_{max} және AUC_{inf} сәйкесінше 4%-ға және 18%-ға төмендеуімен, елеусіз болды. Алектиниб пен М4 біріккен экспозициясына әсерін ескерсек, Алеценза препаратын СYP3A изоферментінің индукторларымен бір мезгілде қабылдағанда дозаны түзету талап етілмейді. СYP3A күшті индукторларын (карбамазепинді, фенобарбиталды, фенитоинді, рифабутинді, рифампицинді және шілтерленген шайқурай препараттарын (*Hypericum perforatum*) қоса, бірақ осылармен шектелмей) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде тиісті бақылауды қамтамасыз ету қажет.

СYP3A изоферментінің тежегіштері

Тәулігіне екі рет 400 мг дозада позаконазолды (СYP3A изоферментінің күшті тежегішін) бірнеше рет 300 мг дозадағы алектинибтің бір рет пероральді қабылдауымен бір мезгілде пероральді қолдану кезінде алектинибтің C_{max} және AUC_{inf} сәйкесінше 1.18% және 1.75 есе жоғарылағаны, және М4-тің C_{max} және AUC_{inf} сәйкесінше 71% және 25%-ға төмендегені байқалды. Алектиниб пен М4 біріккен экспозициясына әсері, C_{max} 7%-ға төмендеуімен және AUC_{inf} 1.36 есе жоғарылауымен, елеусіз болды. Алеценза препаратын СYP3A изоферментінің тежегіштерімен бір мезгілде қабылдаған кезде алектиниб пен М4 біріккен экспозициясына әсерін ескерсек, дозаны түзету талап етілмейді. СYP3A күшті тежегіштерін (ритонавирді, саквинавирді, телитромицинді, кетоконазолды, итраконазолды, вориконазолды, позаконазолды, нефазодонды, грейпфруттер немесе апельсиндердің ащы сұрыптарын қоса, бірақ осылармен шектелмей) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде тиісті бақылауды қамтамасыз ету қажет.

Асқазанның рН жоғарылататын дәрілік препараттар

Эзомепразолды (протондық сорғы тежегішін) тәулігіне бір рет 40 мг дозада бірнеше рет қолдану алектиниб пен М4 біріккен экспозициясына клиникалық тұрғыдан маңызды әсерін танытқан жоқ. Осылайша, Алеценза препаратын протондық сорғы тежегіштерімен немесе асқазанның рН жоғарылататын басқа препараттармен (мысалы, Н2-рецепторлардың антагонистерімен немесе антацидтермен) бір мезгілде қолданғанда дозаны түзету талап етілмейді.

Алектинибтің таралуына тасымалдағыш ақуыздардың әсері

М4 Р-гликопротеиннің (Р-gr) субстраты болып табылады. Алектиниб Р-gr тежейтіндіктен, Р-gr тежегіштерін бір мезгілде қолдану М4 экспозициясына айтарлықтай әсер етеді деп күтілмейді.

Алектинибтің басқа дәрілік препараттарға әсері

СYP субстраттары

In vitro жағдайында алектиниб пен М4 СYP3A4-те уақытқа тәуелді, тежейтін әлсіз әсерін көрсетті; алектиниб клиникалық концентрацияларда СYP3A4 және СYP2B6 индукциялаудың әлсіз әлеуетімен сипатталады.

Алектинибті 600 мг дозада бірнеше рет қолдану СYP3A сезімтал субстраты болып табылатын мидазолам (2 мг) экспозициясына әсер етпейді. Осылайша, СYP3A субстраттарымен бір мезгілде қолданған кезде дозаны түзету қажет емес.

СYP3A4 қоспағанда, СYP2B6 және PXR реттейтін ферменттердің индукция қаупін толығымен жоққа шығаруға болмайды. Пероральді контрацептивтерді бір мезгілде қолданудың тиімділігі төмендеуі мүмкін.

Р-gr субстраттары

In vitro жағдайларда алектиниб және негізгі белсенді метаболиті М4 Р-gr эффлюкстік тасымалдағышының тежегіштері болып табылады. Осылайша, алектиниб пен М4 бір мезгілде енгізілетін Р-gr субстраттарының плазмадағы концентрациясының жоғарылауына ықпал етуі мүмкін. Алеценза препараты мен Р-gr субстраттарын (мысалы, дигоксин, дабигатран этексилаты, топотекан, сиролimus, эверолимус, нилотиниб және лапатиниб) бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерді тиісінше қадағалау ұсынылады.

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) субстраттары

In vitro жағдайларда алектиниб және М4 сүт безі обырының резистенттілігі ақуызының (BCRP) эффлокстік тасымалдағышының тежегіштері болып табылады. Осылайша, алектиниб пен М4 бір мезгілде қабылданатын BCRP субстраттарының плазмадағы концентрациясының жоғарылауына ықпал етуі мүмкін. Алеценза препаратын BCRP субстраттарымен (мысалы, метотрексатпен, митоксантронмен, топотеканмен және лапатинибпен) бір мезгілде қабылдағанда пациенттерге тиісінше мониторинг жүргізу ұсынылады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала тууға қабілетті әйелдер/Контрацепция

Бала тууға қабілетті әйелдерге Алеценза препаратымен емделу кезінде жүктіліктен сақтануға кеңес беру керек. Алеценза препаратын қабылдап жүрген, бала тууға қабілетті әйелдер емделу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 3 ай бойы контрацепцияның тиімділігі жоғары әдістерін пайдалануы тиіс (4.4. және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

Жүктілік

Жүкті әйелдердің Алеценза препаратын қолданғаны туралы деректер жоқ немесе шектеулі. Әсер ету механизміне байланысты, Алеценза препараты шаранаға зақымдайтын әсер беруі мүмкін. Жануарларда жүргізілген зерттеулер репродуктивтік уыттылығын көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз).

Алеценза препаратымен емдеу барысында немесе препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 3 ай ішінде жүктілігі басталған пациент әйелдер міндетті түрде дәрігерге қаралуы тиіс, дәрігер оларға шарана үшін зиян болуы ықтималдығы туралы ескертуі тиіс.

Бала емізу

Алектиниб және/немесе оның метаболиттері адамның емшек сүтімен секрцияланатын-секрцияланбайтындығы белгісіз. Жаңа туылған нәрестелер/сәбилер үшін қауіптілігі жоққа шығарылмайды. Алеценза препаратын қабылдау аясында пациент әйелдерге бала емізуден бас тартуға кеңес беру керек.

Фертильділік

Жануарларда Алеценза препаратының әсерін бағалау үшін репродуктивтік уыттылығын зерттеу жүргізілген жоқ. Уыттылығын зерттеулерде еркектері мен ұрғашылардың репродуктивтік ағзаларына жағымсыз әсерлері байқалмады (5.3-бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Алеценза препаратының көлік құралдары мен механизмдерді басқару қабілетіне әсері елеусіз. Пациенттер көлік құралдарын немесе механизмдерді басқару кезінде сақ болу керек, себебі Алеценза препаратын қабылдау кезінде симптоматикалық брадикардия (яғни синкопа, бас айналуы, гипотензия) немесе көрудің бұзылулары байқалуы мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз).

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Төменде сипатталған мәліметтер резекцияланған немесе үдеген ALK-оң таралған ӨҰЖЕО шалдыққан 533 пациенттегі Алецензаның әсерін көрсетеді. Бұл пациенттер резекцияланған ӨҰЖЕО адьювантты емдеуге (BO40336, ALINA) немесе таралған үдемелі ӨҰЖЕО емдеуге (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673) арналған негізгі клиникалық сынақтарда Алецензаны күніне екі рет 600 мг ұсынылған дозада қабылдады. клиникалық сынақтарға қатысушылар туралы қосымша ақпарат алу үшін 5.1 бөлімін қараңыз.

BO40336 (ALINA; N=128) зерттеуінде Алеценза препаратын қабылдаудың медианалық ұзақтығы 23,9 айды құрады. BO28984 (ALEX; N=152) зерттеуінде Алеценза препаратын қабылдаудың медианалық ұзақтығы 28.1 айды құрады. II фазаның клиникалық сынақтарында (NP28761, NP28673; N=253) Алеценза препаратын қабылдаудың медианалық ұзақтығы 11,2 айды құрады.

Іш қату, миалгия, ісіну, анемия, бөртпе, билирубин концентрациясының жоғарылауы және жүрек айнуы анағұрлым жиі ($\geq 20\%$) жағымсыз реакциялар болды.

Жағымсыз реакциялар кестесі түріндегі түйіндеме

3-кестеде клиникалық сынақтарда (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) және маркетингтен кейінгі кезеңде Алеценза препаратын қабылдаған пациенттерде байқалған жағымсыз реакциялар атап келтірілген.

3-кестеде атап келтірілген жағымсыз реакциялар жүйе-ағза кластары мен туындау жиілігінің санаттары бойынша келесі критерийлерге сәйкес берілген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$ дейін) және өте сирек ($< 1/10000$). Әрбір жүйе-ағза класы шегінде жағымсыз реакциялар туындау жиілігі мен ауырлық дәрежесінің азаюы тәртібімен ұсынылған. Бір топ шегіндегі туындау жиілігі мен ауырлық дәрежесі бойынша жағымсыз реакциялар күрделілігінің кемуі тәртібімен ұсынылған.

3-кесте. Алеценза препаратының клиникалық зерттеулерінде (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533) және постмаркетинг кезеңі барысында тіркелген жағымсыз реакциялар

Жүйе-ағзалық класы Жағымсыз реакциялар (MedDRA сәйкес)	Алеценза N=533	
	Туындау жиілігінің санаты (барлық дәрежелері)	Туындау жиілігінің санаты (3-4 дәрежесі)
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		
Анемия ¹⁾	Өте жиі	Жиі
Гемолиттік анемия ²⁾	Жиі	-*
Жүйке жүйесінің тарапынан бұзылулар		
Дисгевзия ³⁾	Жиі	Жиі емес
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		
Көрудің бұзылуы ⁴⁾	Өте жиі	-*
Жүрек тарапынан бұзылулар		
Брадикардия ⁵⁾	Өте жиі	-*
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысының ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар		
Өкпенің интерстициалдық ауруы/пневмонит	Жиі	Жиі емес
Асқазан-ішек бұзылыстары		
Диарея	Өте жиі	Жиі емес
Құсу	Өте жиі	Жиі емес
Іш кату	Өте жиі	Жиі емес
Жүрек айнуы	Өте жиі	Жиі емес
Стоматит ⁶⁾	Жиі	Жиі емес
Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
АСТ белсенділігінің жоғарылауы	Өте жиі	Жиі
АЛТ белсенділігінің жоғарылауы	Өте жиі	Жиі
Билирубиннің жоғарылауы ⁷⁾	Өте жиі	Жиі
Сілтілік фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы	Өте жиі	Жиі емес
Бауырдың дәрілік-индукцияланған зақымдануы ⁸⁾	Жиі емес	Жиі емес
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар		
Бөртпе ⁹⁾	Өте жиі	Жиі
Фотосезімталдық	Жиі	Жиі емес
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар		
Миалгия ¹⁰⁾	Өте жиі	Жиі емес
Креатинфосфокиназа белсенділігінің жоғарылауы	Өте жиі	Жиі
Бүйрек пен несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
Бүйректің жедел жеткіліксіздігі	Жиі емес	Жиі емес
Қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы	Жиі	Жиі емес**
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар		

Ісінулер ¹¹⁾	Өте жиі	Жиі емес
Зертханалық және аспаптық деректер		
Дене салмағының жоғарылауы	Өте жиі	Жиі емес
Зат алмасу және тамақтану бұзылыстары		
Гиперурикемия ¹²⁾	Жиі	-*

* ауырлық дәрежесі 3-4 болатын ЖР байқалған жоқ

**ауырлық дәрежесі 5 болатын бір құбылысты қоса (таралған ӨҰЖЕО-да байқалды)

1) анемия және гемоглобин деңгейінің төмендеуі жағдайлары мен нормохромдық нормоциттік анемияны қоса

2) ВО40336 (N=128) зерттеуінде сипатталған жағдайлар.

3) дисгевзия, гипогевзия және дәм сезудің бұзылуы жағдайларын қоса

4) анық көрмеу, көрудің бұзылулары, шыны тәріздес денеде жүзбелі бұлыңғырлар, көру жітілігінің төмендеуі, астиопия, диплопия, көздің қарығуы және фотопсия жағдайларын қоса

5) брадикардия және синустық брадикардия жағдайларын қоса

6) стоматит және ауыз қуысының шырышты қабығының ойық жарасын қоса

7) қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы, гипербилирубинемия, конъюгацияланған билирубин концентрациясының жоғарылауы және конъюгацияланбаған билирубин концентрациясының жоғарылауы жағдайларын қоса

8) «Бауырдың дәрілік зақымдануы» MedDRA тіркелген терминімен екі пациентті, сондай-ақ АСТ және АЛТ 4-ші дәрежелі жоғарылауы тіркелген бір пациентті қоса, онда бауырдың биопсия нәтижелері бойынша бауырдың дәрілік зақымдануы құжат жүзінде расталған.

9) бөртпе, макула-папулалық бөртпе, безеу дерматиті, эритема, жайылған бөртпе, папулалық бөртпе, қыштитын бөртпе, макулалық бөртпе, эксфолиативті бөртпе және эритематозды бөртпе жағдайларын қоса.

10) миалгия, қаңқа-бұлшықеттің ауыруы және артралгия жағдайларын қоса

11) шеткері ісіну, ісіну, жайылған ісіну, қабақтың ісінуі, периорбитальді ісіну, беттің ісінуі, жергілікті ісіну, шеткері ісіну, беттің ісінуі, еріннің ісінуі, ісіну, буындардың ісінуі және қабақтың ісінуі жағдайларын қоса

12) гиперурикемия және қандағы несеп қышқылы деңгейінің жоғарылауы жағдайларын қоса.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Өкпенің интерстициалық ауруы (ӨИА)/пневмонит

Клиникалық сынақтар барысында Алеценза препаратымен ем қабылдаған 1,3% пациентте ӨИА/пневмонит байқалған, 0,4% жағдайда аурудың 3-ші дәрежесі байқалды, ал Алеценза препаратын қабылдаған пациенттерде ӨИА салдарынан емдеуді тоқтату 0,9% пациненттерде байқалған. III фазадағы ВО28984 клиникалық зерттеуінде кризотинибті қабылдаған 2.0% пациентпен салыстырғанда, Алеценза препаратын қабылдаған пациенттерде ӨИА/ ауырлығы 3 немесе 4-ші дәрежелі пневмонит байқалмады. Ешбір клиникалық зерттеуде ӨИА өліммен аяқталған жағдайлары тіркелген жоқ. Пациенттерде пневмонитті білдіретін өкпе симптомдарының дамуын қадағалау қажет (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Гепатотоксикалық

Клиникалық сынақтар барысында үш пациентте бауырдың дәрілік зақымдануы құжатталған (бауырдың дәрілік зақымдануы тіркелген терминімен екі пациентті және 4-ші дәрежелі АСТ мен АЛТ жоғарылауы тіркелген, бауырдың дәрілік зақымдануы бауыр биопсиясы нәтижелерімен құжатталған бір пациентті қоса алғанда). Клиникалық зерттеулерде Алеценза препаратымен ем қабылдаған пациенттерде АСТ және АЛТ белсенділігінің жоғарылауы (тиісінше 22.7% және 20.1%) тіркелді. Оқиғалардың көпшілігі 1 және 2-ші ауырлық дәрежелі болды; ауырлығы ≥ 3 дәрежелі оқиғалар тиісінше АСТ және АЛТ белсенділігі жоғарылаған 3.0 % және 3.2 % пациентте тіркелді. Оқиғалар әдетте, емнің алғашқы 3 айы ішінде дамыды, әдетте өтпелі болды және емдеуді уақытша тоқтатқаннан кейін (тиісінше пациенттердің 2.3% және 3.6%-да) немесе Алеценза препаратының дозасын төмендеткеннен кейін (1.7% және тиісінше 1.5%-да) шешілді. АСТ және АЛТ белсенділігінің артуы 1.1% және тиісінше 1.3% пациенттерде Алеценза препаратымен емді тоқтатуға әкелді. ВО28984 хаттамасы бойынша III фазадағы клиникалық зерттеуде кризотинибті қабылдаған 16% және 11% пациентпен салыстырғанда, Алеценза препаратын қабылдаған 5% пациентте АЛТ немесе АЛТ белсенділігінің ауырлығы 3 немесе 4-ші дәрежелі жоғарылауы байқалды.

Клиникалық зерттеулерде Алеценза препаратын қабылдаған 25.1% пациентте билирубин концентрациясы жоғарылаған жағдайлар тіркелді. Оқиғалардың көпшілігі 1 және 2-ші ауырлық дәрежесінде болды; ≥ 3 -ші дәрежелі оқиғалар пациенттердің 3.4%-да тіркелді. Оқиғалар әдетте емнің алғашқы 3 айында дамыды, әдетте өтпелі болды, оқиғалардың көпшілігі дозасын түзеткеннен кейін басылған. Билирубин концентрациясының жоғарылауы пациенттердің 7.7%-да дозаны түзетуге және пациенттердің 1.5%-да Алеценза препаратымен емді тоқтатуға әкелді. III фазадағы BO28984 клиникалық зерттеуінде билирубин концентрациясының ауырлығы 3 немесе 4-ші дәрежелі жоғарылауы Алеценза препаратын қабылдаған 3.9% пациентте байқалды, және кризотинибті қабылдаған пациенттерде байқалмады.

АЛТ немесе АСТ $\geq 3 \times$ ҚЖШ белсенділігінің және сілтілік фосфатазаның қалыпты белсенділігі кезінде жалпы билирубин $\geq 2 \times$ ҚЖШ концентрациясының бір мезгілде жоғарылауы клиникалық зерттеулерде Алеценза препаратын қабылдаған бір пациентте (0.2%) байқалды.

4.4-бөлімде көрсетілгендей, АЛТ, АСТ және жалпы билирубин деңгейлерін бақылауды қоса, пациенттердің бауыр функциясының мониторингін қамтамасыз ету және, қажет болған жағдайда, 4.2 бөлімінде берілген ұсынымдарды басшылыққа алу керек.

Брадикардия

Клиникалық зерттеулерде Алеценза препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ауырлығы 1 немесе 2-ші дәрежелі брадикардия дамыған жағдайлар (11,1%) туралы хабарланды. Ауырлығы ≥ 3 дәрежелі оқиғалар Алеценза препаратымен ем қабылдаған және ЭКГ сериялары қолжетімді болған 521 пациенттің 102-де (19,6%) тіркелмеген. III фазадағы BO28984 клиникалық зерттеуінде кризотинибпен ем қабылдаған 21% пациентпен салыстырғанда, Алеценза препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 15%-ында дозасын қабылдағаннан кейін жүректің жиырылу жиілігі минутына 50 соғудан төмен болды. Симптоматикалық брадикардия дамыған пациенттер 4.2 және 4.4-бөлімдерде келтірілген ұсынымдарға сәйкес ем қабылдауы тиіс. Брадикардия салдарынан Алеценза препаратымен емдеу тоқтатылған жағдайлар тіркелмеді.

Ауыр миалгия және КФК белсенділігінің жоғарылауы

Клиникалық зерттеулерде Алеценза препаратымен ем қабылдаған пациенттерде миалгия (34,9%), соның ішінде миалгия құбылыстары (24.0%), қаңқа-бұлшықеттің ауыруы (0.9%) мен артралгия (16,1%) жағдайлары туралы хабарланды. Оқиғалардың көпшілігі 1 немесе 2-ші ауырлық дәрежесінде болды, бес пациентте (0,9%) 3-ші ауырлық дәрежесіндегі оқиға байқалды. Аталған жағымсыз оқиғалардың дамуы себепті, Алеценза препаратының дозасын түзету тек тоғыз (1.7%) пациентте қажет болды; емді тоқтату қажет болмады. КФК белсенділігінің жоғарылауы Алеценза препараты қолданылған клиникалық зерттеулерде зертханалық деректері қолжетімді 491 пациенттің 55.6%-ында байқалды. КФК белсенділігінің ≥ 3 дәрежелі жоғарылауының жиілігі 5.5% құрады. Клиникалық зерттеулерде КФК белсенділігінің ≥ 3 дәрежелі жоғарылауына дейінгі уақыт медианасы 15 күнді құрады. КФК белсенділігінің жоғарылауы себепті дозаны түзету пациенттердің 5.3%-ында қажет болды; КФК белсенділігінің жоғарылауына байланысты Алеценза препаратымен емдеуді тоқтату қажет болмады. BO28984 клиникалық зерттеуінде алектиниб тобындағы бір пациентте (0.7%) және кризотиниб тобындағы екі пациентте (1.3%) ауыр артралгия дамыған жағдайлар туралы хабарланды. Алеценза препаратын қабылдаған пациенттердің 3.9%-да және кризотинибті қабылдаған пациенттердің 3.3%-да КФК белсенділігінің ≥ 3 дәрежелі жоғарылауы туралы хабарланды.

Гемолиттік анемия

Гемолиттік анемия клиникалық сынақтар жағдайында Алецензаны қабылдаған 3.1% пациентте байқалды. Бұл жағдайлар 1 немесе 2 дәрежеде (күрделі емес) болды және емдеуді тоқтатуға әкеліп соққан жоқ (4.2 және 4.4 бөлімдерде қараңыз).

Асқазан-ішек жолына (АІЖ) әсерлері

АІЖ тарапынан анағұрлым жиі хабарланған реакциялар іш қату (38,6%), жүрек айнуы (17.4%), диарея (17.4%) және құсу (12.0%) болды. Бұл оқиғалардың көпшілігінің ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде болды; ауырлығы 3 дәрежелі оқиғалардың дамығаны туралы хабарланды: диарея (0.9%), жүрек айнуы (0.4%), құсу (0.2%) және іш қату (0.4%). Атап келтірілген оқиғалар Алеценза препаратымен емдеудің тоқтатылуына әкелген жоқ. Клиникалық зерттеулерде іш қату, жүрек айнуы, диарея және/немесе құсу дамығанға дейінгі уақыт медианасы 21 күнді құрады. Емнің бірінші айы аяқталған кезде оқиғалардың жиілігі азайған. III фазадағы BO28984 клиникалық зерттеуінде емдеу топтарының әрқайсысында, бір пациентте (0.7%) ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек айнуы, диарея және іш қату (алектиниб тобы) және ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жүрек

айнуы, диарея және құсу (кризотиниб тобында) сәйкесінше 3.3%, 2.0% және 3.3% даму жиілігімен тіркелді.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Дозасы арттырылған жағдайда пациентті мұқият бақылау және, қажет болған жағдайда симптоматикалық ем тағайындаған жөн. Арнайы антидоты жоқ.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Анапластикалық лимфоманың киназа тежегіштері (ALK). Алектиниб.

ATX коды: L01ED03

Әсер ету механизмі

Алектиниб ALK тирозинкиназаларының (anaplastic lymphoma kinase) және RET (REarranged during Transfection) селективтілігі жоғары күшті тежегіші болып табылады. Клиникаға дейінгі зерттеулерде ALK тирозинкиназасы белсенділігінің тежелуі STAT 3 (сигнал тасымалдаушысы және 3 транскрипция активаторы) және PI3K/AKT (фосфоинозит-3-киназа/протеинкиназа B) қоса, төмен түсетін сигнал жолдарының блокадасына әкеліп, ісік жасушаларының қырылуын (апоптоз) тудырды.

In vitro және *in vivo* жағдайларда алектиниб ALK ферментінің мутантты түрлеріне қатысты, оның ішінде кризотинибке резистенттілікті негіздейтін мутациялармен белсенділік көрсетті. Алектинибтің негізгі метаболиті (M4) *in vitro* жағдайында алектинибпен салыстырымды тиімділігі мен белсенділігін көрсетті.

Клиникаға дейінгі зерттеулердің деректеріне сәйкес, алектиниб гематоэнцефалдық бөгетте тасымалдағыш ақуыздар функциясын атқаратын Р-гликопротеин немесе BCRP субстраты болып табылмайды және осылайша, орталық жүйке жүйесіне ену және сонда кідіру қабілетіне ие.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Резекцияланған ALK-оң ӨҰЖЕО адьювантты емдеу

Ісіктің толық резекциясынан кейін ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттерді адьювантты емдеу үшін Аленза препаратының тиімділігі III фазадағы жаһандық рандомизацияланған ашық клиникалық зерттеуде (BO40336; ALINA) анықталды. Критерийлерге сай келетін пациенттер Обырмен күрес жөніндегі халықаралық одақтың/обырмен күрес жөніндегі Америкалық біріккен комитеттің (UICC/AJCC) сатылау жүйесі бойынша IB сатысында (ісіктер ≥ 4 см) – ӨҰЖЕО IIIA сатысында болуы тиіс болды, 7-ші басылым, ALK-оң ауруы бар, CE таңбасымен жергілікті орындалған ALK тест көмегімен немесе орталықтық орындалған иммуногистохимиялық (ИГХ) Ventana ALK (D5F3) талдауымен идентификацияланған.

Іріктеудің келесі критерийлері қайталану қаупі жоғары пациенттерді анықтайды, оларға емдік көрсетілімдер қосылған және IB сатысы (ісіктер ≥ 4 см) - UICC/AJCC 7-ші басылымының сатылау критерийлеріне сәйкес IIIA ӨҰЖЕО бар пациенттер популяциясын білдіреді.

Ісіктің өлшемі ≥ 4 см; не болмаса N1 немесе N2 статусымен бірге жүретін кез келген өлшемдегі ісіктер; немесе кеуде құрылымдарына инвазиялы ісіктер (париетальді плевраға, кеуде қабырғасына, диафрагмаға, диафрагмалық жүйкеге, көкірек ортасы плеврасына, париетальді перикардқа, көкірек ортасына, жүрекке, ірі тамырларға, кеңірдекке, кері көмей жүйкесіне, өңешке, омыртқа денесіне, кеңірдек арқауына) тікелей өтетін; немесе кеңірдек арқауынан < 2

см дистальді тұстан негізгі бронхты қамтитын, бірақ кеңірдек арқауға тимейтін ісіктер; немесе ателектазбен немесе бүкіл өкпенің обструкциялық пневмонитімен обайланысты ісіктер; немесе дәл сол бөлікте немесе бастапқы сияқты ипсилатеральді басқа бөлікте жеке түйіндері бар ісіктер.

Зерттеуге N2 статусы бар және сонымен қатар көкірек ортасы, жүректі, ірі тамырларды, кеңірдекті, кері көмей жүйкесін, өңешті, омыртқа денесін, кеңірдек арқауын немесе зақымдайтын ісіктері немесе басқа ипсилатеральді бөлікте жеке ісік түйіндері бар пациенттер қосылған жоқ.

Пациенттер ісік резекциясынан кейін Алецензаны немесе платинаға негізделген химиотерапияны алу үшін (1:1) рандомизацияланды. Рандомизация нәсіл бойынша (азиялық және азиялық емес) және ауру сатысы бойынша (IB, II және IIIA) стратификацияланды. Алеценза ұсынылған пероральді 600 мг дозада күніне екі рет 2 жыл бойы немесе ауру қайталанғанға дейін немесе қолайсыз уыттылыққа дейін қолданылды. Платинаға негізделген химиотерапия 4 цикл бойы вена ішіне жүргізілді, әрбір цикл 21 күнге созылды, келесі режимдердің біреуіне сәйкес келді:

Цисплатин 75 мг/м² 1-ші күні плюс винорелбин 25 мг/м² 1-ші және 8-ші күндері

Цисплатин 75 мг/м² 1-ші күні плюс гемцитабин 1250 мг/м² 1-ші және 8-ші күндері

Цисплатин 75 мг/м² 1-ші күні плюс пеметрексед 500 мг/м² 1-ші күні

Цисплатинге негізделген режим жағымсыз болған жағдайда цисплатиннің орнына карбоплатин жоғарыда көрсетілген біріктірілімдерде бос карбоплатиннің уақытқа тәуелділік қисығы астындағы ауданы (AUC) дозасында 5 мг/мл/мин немесе AUC 6 мг/мл/мин енгізілді. Тиімділіктің бастапқы ақырғы нүктесі зерттеуші бағалаған аурусыз тірі қалу (DFS) болды. DFS рандомизациялау күнінен келесі оқиғалардың кез келгені туындаған күнге дейінгі уақыт ретінде анықталды: аурудың алғашқы құжатталған қайталануы, жаңа алғашқы ӨҰЖЕО немесе кез келген себептен болған өлім, қайсысы бұрын болуына байланысты. Тиімділіктің екіншілік және зерттеушілік ақырғы нүктелері жалпы тірі қалу (OBOS) және ОЖЖ-да қайталануға немесе CNS-те өлімге дейінгі уақыт (CNS-DFS) болды.

Барлығы 257 пациент зерттелді: 130 пациент Алеценза тобына рандомизацияланды, ал 127 пациент химиотерапия тобына рандомизацияланды. Жалпы алғанда, медианалық жас 56 жасты құрады (диапазоны: 26-дан 87-ге дейін), және 24% ≥ 65 жаста болды, 52% әйелдер, 56% азиялықтар болды, 60% ешқашанда темекі шекпеген, 53% PS ECOG 0 болды, 10% пациентте IB сатысы болды, 36%-да аурудың II сатысы және 54%-да IIIA сатысы болды.

ALINA II-IIIА сатысындағы және IB сатысындағы (≥ 4 см) - IIIА (ITT) пациенттер популяцияларындағы химиотерапия алған пациенттермен салыстырғанда, Алеценза препаратымен ем алған пациенттерде DFS статистикалық маңызды жақсаруын көрсетті. Жалпы тірі қалу туралы деректер DFS талдау сәтінде толыққанды болған жоқ, тұтас алғанда 2,3% өлім тіркелді. Тірі қалушылықты бақылау ұзақтығының медианасы Алеценза тобында 27,8 айды және химиотерапия тобында 28,4 айды құрады. DFS тиімділігінің нәтижелері 4-кестеде және 1-суретте жинақталып берілген. 4-кесте, ALINA-да зертеуші бағалаған DFS нәтижелері.

4-кесте

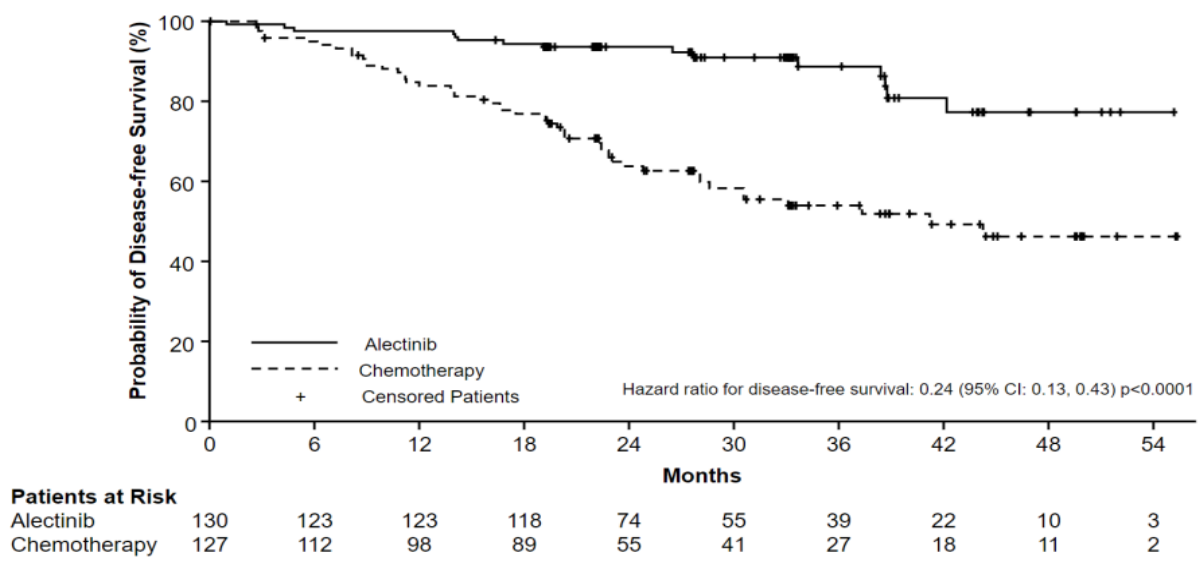
Тиімділік параметрі	II-IIIА сатысы		ITT популяция	
	Алеценза N=116	Химиотерапия N=115	Алеценза N=130	Химиотерапия N=127
Оқиғалар саны	14 (12.1)	45 (39.1)	15 (11.5)	50 (39.4)
Медианасы, айлар (95% CI)	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
Стратификацияланған қауіп	0.24		0.24	

	(0.13, 0.45)	(0.13, 0.43)
p-мәні (лог. ранг)*	<0.0001	<0.0001

DFS = аурусыз тірі қалу; ITT = емдеуге ниеттену; CI = сенімді аралық; NE = бағалау мүмкін емес; HR = қауіптер қатынасы

* II-IIIА сатыда нәсіл бойынша стратификацияланған, IV-IIIА сатыда нәсіл және саты бойынша стратификацияланған.

1-сурет: ITT популяциясында DFS зерттеуші бағалаған, зерттеушіге арналған ITT популяциясындағы DFS Каплан-Майер қисығы



ӨҰЖЕО таралған ALK-оң обырын емдеу

Бұрын ем қабылдамаған пациенттер

Алеценза препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі бұрын ем қабылдамаған ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттер қатысқан III фазадағы халықаралық рандомизацияланған ашық клиникалық зерттеуде (BO28984, ALEX) зерттелді. Зерттеуге рандомизациялаудың алдында пациенттердің барлығында Ventana anti-ALK (D5F3) иммуногистохимиялық (ИГХ) талдауының көмегімен тін үлгілерінде ALK протейні экспрессиясының бар-жоқтығын анықтау үшін орталықтандырылған тестілеу жүргізу міндетті болды.

III фазадағы зерттеуге барлығы 303 пациент кірістірілді, олардың ішінен 151 пациент кризотиниб тобына және 152 пациент - Алеценза препараты тобына рандомизацияланды, онда пациенттер Алеценза препаратын тәулігіне екі рет 600 мг ұсынылған дозасында ішке қабылдады.

Рандомизациялау келесі стратификациялау факторлары бойынша жүргізілді: ECOG PS шкаласы бойынша статусы (Шығыстың біріккен онкологиялық тобының шкаласы бойынша пациенттің жалпы жай-күйінің көрсеткіші) (0/1 немесе 2), нәсіл (азиялық немесе азиялық емес) және зерттеуге кірістірілген сәтте ОЖЖ-да метастаздарының болуы (иә немесе жоқ). Зерттеудің бастапқы ақырғы нүктесі зерттеушінің RECIST 1.1 ауқымды ісіктердің химиотерапиялық емге жауабының критерийлерін пайдаланып бағалауы бойынша ҮӨ (үдеусіз өміршеңдік) көрсеткішінің негізінде, кризотинибпен салыстырғанда Алеценза препаратының тиімділігі жоғарырақ болуының расталуы болды. Алеценза препараты тобындағы бастапқы демографиялық сипаттамалары және аурудың сипаттамалары мынадай болды: орташа жас шамасы - 58 жас (кризотиниб тобында 54 жас), пациенттердің 55%-ы әйелдер (кризотиниб тобында 58%-ы), 55%-ы азиялық емес нәсілді пациенттер (кризотиниб тобында 54%), 61%-ы шылым шекпейтіндер (кризотиниб тобында 65%) болды, пациенттердің 93%-да ECOG PS шкаласы бойынша 0 немесе 1 статусы (кризотиниб тобында 93%), пациенттердің 97%-да аурудың IV сатысы (кризотиниб тобында 96%), пациенттердің 90%-да гистологиялық тұрғыдан расталған аденокарцинома (кризотиниб тобында

94%) болды, 40%-ында зерттеуге кірістірілген кезде ОЖЖ-да метастаздар болды (кризотиниб тобында 38%) және пациенттердің 17%-ы бұрын ОЖЖ-дағы метастаздарына сәулемен ем қабылдаған (кризотиниб тобында 14%).

Зерттеуде зерттеушінің бағалауына сәйкес ҮӨ көрсеткіші бойынша статистикалық тұрғыдан елеулі жақсаруымен бастапқы ақырғы нүктеге бастапқы бағалау сәтінде қол жеткізілді. Тиімділігі жөніндегі деректер 5-кестеде жинақталған, зерттеушінің бағалауы бойынша ҮӨ көрсеткішін бағалаудың Каплан-Мейер қисығы 2-суретте көрсетілген.

5-кесте. BO28984 (ALEX) зерттеуіндегі тиімділік нәтижелеріне шолу

	Кризотиниб N=151	Алеценза N=152
Кейінгі қадағалау ұзақтығының медианасы (айлар)	17.6 (0.3-27.0)	18.6 (0.5-29.0)
Тиімділігінің бастапқы параметрі		
ҮӨ (зерттеушінің бағалауы бойынша) Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%) Медиана (айлар) [95% СА]	102 (68%) 11.1 [9.1; 13.1]	62 (41%) БМЕ [17.7; БМЕ]
Қауіптердің арақатынасы [95% СА] Стратификацияланған логрангілік критерий р-мәні	0.47 [0.34; 0.65] p <0.0001	
Екінші тиімділік параметрлері		
ҮӨ (ТБК бағалауы бойынша)* Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%) Медиана (айлар) [95% СА]	92 (61%) 10.4 [7.7; 14.6]	63 (41%) 25.7 [19.9; БМЕ]
Қауіптердің арақатынасы [95% СА] Стратификацияланған логрангілік критерий р-мәні	0.50 [0.36; 0.70] p <0.0001	
ОЖЖ үдеуіне дейінгі уақыт (ТҚК бағалауы бойынша)*, ** Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Себепке байланысты қауіптер қатынасы (ҚК) [95% СА] Стратификацияланған логрангілік критерий р-мәні	0.16 [0.10; 0.28] p <0.0001	
12 ай ішінде ОЖЖ-да үдеуінің жиынтық жиілігі (ТҚК) [95% СА]	41.4% [33.2; 49.4]	9.4% [5.4; 14.7]
ОЖЖ (зерттеушінің бағалауы бойынша)*, *** Емдеуге жауап берген пациенттердің саны, n (%) [95% СА]	114 (75.5%) [67.8; 82.1]	126 (82.9%) [76.0; 88.5]
Жалпы өміршендік* Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%) Медианасы (айлар)	40 (27%) БМЕ	35 (23%) БМЕ

[95% СА]	[БМЕ; БМЕ]	
Қауіптер қатынасы	0.76	
[95% СА]	[0.48; 1.20]	
Жауаптың ұзақтығы (зерттеушінің бағалауы бойынша)	N=114	N=126
Медианасы (айлар)	11.1	БМЕ
[95% СА]	[7.9; 13.0]	[БМЕ; БМЕ]
Зерттеуге қосылған сәтте өлшенетін және өлшенбейтін метастаздары болған пациенттерде ОЖЖ-дағы объективті жауаптың жиілігі	N=22	N=21
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны, n (%)	11 (50.0%)	17 (81.0%)
[95% СА]	[28.2; 71.8]	[58.1; 94.6]
Толық жауап (CNS-CR), n (%)	1 (5%)	8 (38%)
Жауаптың ұзақтығы (CNS-DOR), медианасы (айлар)	5.5	17.3
[95% СА]	[2.1, 17.3]	[14.8, БМЕ]
Зерттеуге қосылған сәтте өлшенетін және өлшенбейтін метастаздары болған пациенттерде ОЖЖ-дағы объективті жауаптың жиілігі (ТБК бағалауы бойынша)	N=58	N=64
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны, n (%)	15 (25.9%)	38 (59.4%)
[95% СА]	[15.3; 39.0]	[46.4; 71.5]
Толық жауап (CNS-CR), n (%)	5 (9%)	29 (45%)
Жауаптың ұзақтығы (CNS-DOR), медианасы (айлар)	3.7	БМЕ
[95% СА]	[3.2, 6.8]	[17.3, БМЕ]

* Иерархиялық тестілеудің негізгі екінші ақырғы нүктелері

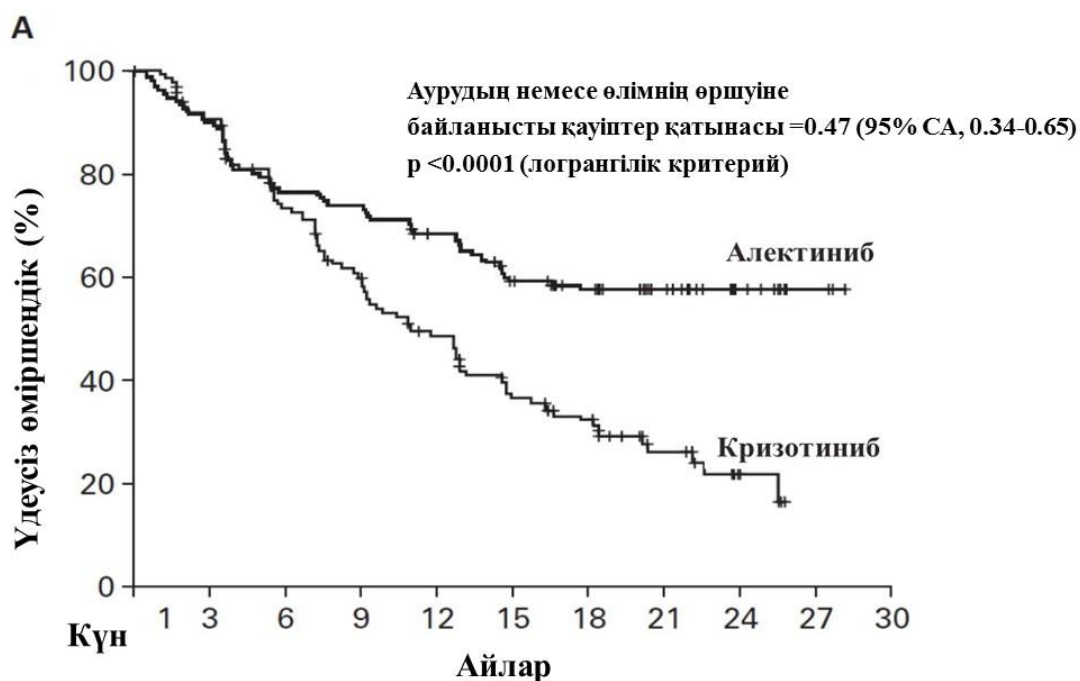
** ОЖЖ-дағы үдеуі, жүйелі үдеуі және өлім қаупінің салыстырмалы талдауы (бәсекелес нәтижелер)

*** Емге толық жауапқа кризотиниб тобында 2 пациентте және алектиниб тобында 6 пациентте қол жеткізілді

СА = сенімді аралық; ОЖЖ = орталық жүйке жүйесі; ТҚК = тәуелсіз қадағалау комитеті; БМЕ = бағалау мүмкін емес; ОЖЖ = объективті жауаптың жиілігі; YӨ = үдеусіз өміршендік

YӨ жақсаруы зерттеуге қосылған сәтте ОЖЖ-да метастаздар болған пациенттер тобында да (ҚА (қауіптердің арақатынасы)=0.40, 95% СА: 0.25-0.64; Алеценза препараты тобындағы YӨ медианасы = БК, 95% СА: 9.2-БК, кризотиниб тобында YӨ медианасы =7.4 ай, 95% СА: 6.6-9.6), зерттеуге қосылған сәтте ОЖЖ-да метастаздар болмаған пациенттерде де тұрақты болды (ҚА=0.51, 95% СА: 0.33-0.80, Алеценза препараты тобындағы YӨ медианасы = БК, 95% СА: БК-БК, кризотиниб тобындағы YӨ медианасы =14.8 ай, 95% СА: 10.8-20.3), бұл қосалқы топтардың екеуінде де кризотинибпен салыстырғанда, Алеценза препаратының артықшылығын көрсетеді.

2-сурет: BO28984 (ALEX) клиникалық зерттеуінде зерттеушінің YӨ көрсеткішін бағалауы бойынша Каплан-Мейер қисығы



Зерттеуден қауіппен шығып кеткен пациенттер саны

Кризотиниб	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
Алектиниб	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

Бұрын кризотинибпен ем қабылдаған пациенттер

Бұрын кризотинибпен ем қабылдаған, ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттерде Алеценза препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі ІІІ фазадағы екі клиникалық зерттеуде (NP28673 және NP28761) зерттелді.

NP28673

NP28673 зерттеуі осының алдындағы кризотинибпен емдеу аясында аурудың үдеуі байқалған, таралған ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттер қатысқан ІІІ фазадағы салыстырмалы емес көп орталықтық зерттеу болды. Кризотинибтен бөлек, пациенттер мұның алдында химиотерапия қабылдауы мүмкін болды. Жалпы алғанда 138 пациент зерттеудің ІІ фазасына кірістіріліп, Алеценза препаратын ұсынылған, тәулігіне екі рет 600 мг дозасында ішке қабылдады.

Бастапқы ақырғы нүктесі Алеценза препаратының тиімділігін жалпы популяциядағы (осының алдындағы химиотерапиямен/онсыз) ауқымды ісіктердің жауабын бағалау критерийлерінің RECIST, 1.1 нұсқасы көмегімен тәуелсіз қадағалау комитетінің (ТҚК) орталықтандырылған бағалауына сәйкес ОЖЖ негізінде бағалау болды. Біріктірілген бастапқы ақырғы нүкте бұрын химиотерапиялық препараттармен ем қабылдаған пациенттерде RECIST, 1.1 нұсқасы критерийлері бойынша орталық ТҚК бағалауына сәйкес ОЖЖ бағалау болды. Алдын ала белгіленген 35% шектен жоғары бағаланған ОЖЖ үшін сенімді аралықтың төмендеуі статистикалық тұрғыдан елеулі нәтижеге қол жеткізуге мүмкіндік берер еді.

Пациенттердің демографиялық деректері ALK-оң ӨҰЖЕО бар популяциядағы осындайларға сәйкес келді. Зерттеудегі жалпы популяцияның демографиялық сипаттамалары: 67% – еуропалық нәсіл өкілдері, 26%-ы – азиялықтар, 56%-ы – әйелдер, жас шамасының медианасы – 52 жас болды. Пациенттердің көпшілігі бұрын шылым шекпеген (70%). Зерттеуге кірістірілген кезде ECOG шкаласы (Шығыстың біріккен онкологиялық тобының) бойынша статусы 90.6% пациентте 0 немесе 1, және 9.4% пациентте 2 құраған. Зерттеуге кірістірілген сәтте 99% пациентте аурудың IV сатысы, 61%-ында - мида метастаздар болды, ал пациенттердің 96%-ында ісіктер аденокарцинома ретінде жіктелген. Зерттеуге енгізілген пациенттер арасында 20%-да үдеу кризотинибпен емдеу аясында, ал 80%-ында кризотинибпен емдеудің және химиотерапияның кемінде бір курсының аясында дамыған.

NP28761

NP28761 зерттеуі кризотинибпен емдеу барысында аурудың үдеуі байқалған, үдемелі ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттер қатысқан ІІІ фазадағы салыстырмалы емес көп орталықтық зерттеу болды. Кризотинибтен бөлек, пациенттер бұрын химиотерапия қабылдаған болуы мүмкін болды.

Зерттеудің ІІ фазасына барлығы, Алеценза препаратын ұсынылған, тәулігіне екі рет 600 мг дозада ішке қабылдаған 87 пациент кірістірілді.

Бастапқы ақырғы нүкте Алеценза препаратының тиімділігін орталық ТҚК ауқымды ісіктердің жауабын бағалау критерийлерінің RECIST, 1.1 нұсқасы көмегімен бағалауына сәйкес ОЖЖ негізінде бағалауы болды. Алдын ала белгіленген 35% шегінен жоғары бағаланған ОЖЖ үшін сенімді аралығының төмендеуі статистикалық тұрғыдан маңызды нәтижеге қол жеткізуге мүмкіндік берер еді.

Пациенттердің демографиялық деректері ALK-оң ӨҰЖЕО бар популяциядағы осындайларға сәйкес келді. Зерттеудегі жалпы популяцияның демографиялық сипаттамалары: 84%-ы – еуропалық нәсіл өкілдері, 8%-ы – азиялықтар, 55%-ы – әйелдер. Жас шамасының медианасы - 54 жас. Пациенттердің көпшілігі бұрын шылым шекпеген (62%). Зерттеуге кірістірілген сәтте ECOG шкаласы бойынша статусы 89.7% пациентте 0 немесе 1, және 10.3% пациентте 2 құрады. Зерттеуге кірістірілген сәтте 99% пациентте аурудың ІІІ сатысы, 60%-ында - миға метастаздар болған, ал пациенттердің 94%-ында ісіктер аденокарцинома ретінде жіктелген. Зерттеуге кірістірілген пациенттер арасында үдеу 26%-да кризотинибпен емдеу аясында, ал 74%-ында - кризотинибпен емдеу мен химиотерапияның кемінде бір курсы аясында дамыған.

NP28673 және NP28761 зерттеулерінде тиімділіктің негізгі нәтижелері 5-кестеде жинақталған. ОЖЖ ақырғы нүктелері бойынша біріктірілген деректерді талдауға шолу 6-кестеде берілген.

6-кесте. NP28673 және NP28761 зерттеулеріндегі тиімділік нәтижелері

	NP28673 Алеценза 600 мг тәулігіне екі рет	NP28761 Алеценза 600 мг тәулігіне екі рет
Кейінгі қадағалау кезеңінің медианасы (айлар)	21 (1-30)	17 (1-29)
Тиімділігінің бастапқы параметрлері		
ББЖ популяциясындағы ОЖЖ (ТҚК бағалауы бойынша)	N=122 ^a	N=67 ^b
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны, n (%)	62 (50.8%)	35 (52.2%)
[95% СА]	[41.6%, 60.0%]	[39.7%, 64.6%]
Бұрын химиотерапия қабылдаған пациенттердегі ОЖЖ (ТҚК бағалауы бойынша)	N=96	
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны, n (%)	43 (44.8%)	
[95% СА]	[34.6%, 55.3%]	
Тиімділігінің екінші параметрлері		
Жауап ұзақтығы (ТҚК бағалауы бойынша)	N=62	N=35
Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%)	36 (58.1%)	20 (57.1%)
Медианасы (айлар)	15.2	14.9
[95% СА]	[11.2, 24.9]	[6.9, БМЕ]
ҮӨ (ТҚК бағалауы бойынша)	N=138	N=87
Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%)	98 (71.0%)	58 (66.7%)
Ұзақтығының медианасы (айлар)	8.9	8.2%
[95% СА]	[5.6, 12.8]	[6.3; 12.6]

СА= сенімді аралық; ТҚК = тәуелсіз қадағалау комитеті; БМЕ = бағалау мүмкін емес; ОЖЖ = объективті жауаптың жиілігі; ҮӨ = үдеусіз өміршеңдік; ББЖ – бағалауға болатын жауаптар

^a ТҚК бағалауы бойынша 16 пациентте зерттеуге кірістірілген сәтте ауруы өлшеуге келмеген және олар жауабын ТҚК қорытындысы бойынша бағалауға болатын популяцияға кірістірілмеген

^b ТҚК бағалауы бойынша 20 пациентте зерттеуге кірістірілген сәтте ауруы өлшеуге келмеген және олар жауабын ТҚК қорытындысы бойынша бағалауға болатын популяцияға кірістірілмеген

NP28673 және NP28761 зерттеулерінде ОЖЖ нәтижелері, әсіресе, егер кейбір қосалқы топтарда пациенттер санының аздығын ескерсек, пациенттердің жас шамасы, жынысы, нәсілі, ECOG шкаласы бойынша статусы, ОЖЖ-да метастаздардың болуы және осының алдындағы химиотерапия сияқты бастапқы сипаттамаларының барлық қосалқы топтары бойынша тұрақты болды.

7-кесте. NP28673 және NP28761 зерттеулерінде ОЖЖ ақырғы нүктелері бойынша біріктірілген деректерді талдауға шолу

ОЖЖ параметрлері (NP28673 және NP28761)	Алеценза тәулігіне екі рет 600 мг
Зерттеуге қосу сәтінде ОЖЖ өлшенетін зақымданулары бар пациенттер	N=50
ОЖЖ үшін ОЖЖ (ТҚК бағалауы бойынша)	
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны, n (%)	32 (64.0%)
[95% СА]	[49.2%, 77.1%]
Толық жауап	11 (22.0%)
Ішінара жауап	21 (42.0%)
ОЖЖ-да жауаптың ұзақтығы (ТҚК бағалауы бойынша)	N=32
Оқиға орын алған пациенттер саны, n (%)	18 (56.3%)
Медианасы (айлар)	11.1
[95% СА]	[7.6, БМЕ]

СА= сенімді аралық; ТҚК = тәуелсіз қадағалау комитеті; ОЖЖ = объективті жауаптың жиілігі; БМЕ = бағалау мүмкін емес

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Алектинибтің және оның негізгі белсенді метаболитінің (M4) фармакокинетикалық параметрлері ALK-оң ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде және дені сау еріктілерде бағаланды. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректеріне сәйкес C_{max} , C_{min} және $AUC_{0-12\text{ сағ}}$ көрсеткіштерінің орташа геометриялық мәні (вариация коэффициенті, %) алектиниб үшін тепе-теңдік күйінде шамамен 665 нг/мл (44.3%), 572 нг/мл (47.8%) және тиісінше 7430 нг*сағ/мл (45.7%), құрады. M4 үшін тепе-теңдік күйдегі C_{max} , C_{min} және $AUC_{0-12\text{ сағ}}$ көрсеткіштерінің орташа геометриялық мәні шамамен 246 нг/мл (45.4%), 222 нг/мл (46.6%) және тиісінше 2810 нг*сағ/мл (45.9%) құрады.

Абсорбциясы

ALK-оң ӨҰЖЕО бар пациенттерде алектинибті ас ішкеннен кейін тәулігіне екі рет 600 мг дозада пероральді қолданғаннан кейін T_{max} (ең жоғары концентрациясына жткенге дейінгі уақыт) шамамен 4 - 6 сағатты құраған.

Алектинибті тәулігіне екі рет 600 мг дозада үздіксіз қабылдаған кезде алектинибтің тепе-теңдік концентрациясы 7 күн ішінде жетті. Схема үшін жинақтау коэффициенті 600 мг күніне екі рет шамамен 6 есе жоғары. Популяциялық фармакокинетикалық талдау ас ішкеннен кейін қабылдаған кезде 300 мг-ден 900 мг-ға дейінгі алектиниб дозаларының пропорционалдылығын растап отыр.

Дені сау еріктілерде ас ішкеннен кейін капсулалар түріндегі алектинибтің абсолюттік биожетімділігі 36.9%-ды құрады (90% СА: 33.9%-40.3%).

Алектинибті 600 мг дозада құрамында май мөлшері жоғары калориялы тағаммен бірге бір рет пероральді қолданғаннан кейін, препараттың экспозициясы аш қарынға қарағанда 3 есе артты (4.2-бөлімді қараңыз).

Таралуы

Алектиниб және оның негізгі метаболиті M4 әсер етуші заттың концентрациясына қарамастан, адамның қан плазмасы ақуыздарымен (>99%) байланысудың жоғары деңгейіне ие. *In vitro* жағдайларында адам қанындағы және плазмасындағы концентрациялардың орташа арақатынасы алектиниб және тиісінше M4 үшін 2.64 және 2.50 құрайды (клиникалық маңызды концентрацияларда). Алектинибтің тепе-теңдік күйіндегі орташа геометриялық таралу көлемі (V_{ss}) вена ішіне енгізгеннен кейін 475 л болды, бұл тіндерде кеңінен таралатындығын көрсетеді.

In vitro деректерге сәйкес, алектиниб Р-гр субстраты болып табылмайды. Алектиниб пен M4 BCRP немесе IB1/B3 органикалық аниондардың (OATR) тасымалдағыш полипептидінің субстраттары болып табылмайды.

Биотрансформациясы

In vitro жағдайында метаболизмді зерттеу CYP3A4 изоферменті алектиниб пен оның негізгі метаболиті M4 метаболизмін жанамалайтын CYP негізгі изоферменті екенін көрсетті; алектиниб метаболизміне қатысу 40-50% құрайды.

Адамда массалардың теңгерімін зерттеу нәтижелері алектиниб пен M4 плазмада айналымдағы негізгі заттар екенін көрсетті, бұл таңбаланған компоненттердің жалпы санының 76%-ын құрайды. Метаболиттің/препараттың тепе-теңдік күйіндегі орташа геометриялық қатынасы - 0.399.

In vitro жағдайында және дені сау қатысушылардың қан плазмасында екінші дәрежелі M1b метаболиті анықталды. M1b метаболитінің және оның M1a изомерінің түзілуі CYP изоферменттерінің (CYP3A-дан басқа изозимдерді қоса алғанда) және альдегиддегидрогеназа (АДГ) ферменттерінің біріктірілімімен катализденуі мүмкін.

Зерттеулер алектиниб пен оның негізгі белсенді метаболиті (M40) клиникалық тұрғыдан маңызды концентрацияларында *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 немесе CYP2D6 тежемейтінін көрсетті. Алектиниб клиникалық тұрғыдан маңызды концентрацияларында *in vitro* OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 немесе OCT2 белсенділігін тежемейді.

Элиминациясы

Дені сау еріктілерде бір рет пероральді қолданғаннан кейін ^{14}C таңбалы алектинибтің көп бөлігі нәжіспен (орташа шығарылу дәрежесі 97.8%), несепте – өте аз шығарылған (орташа шығарылу коэффициенті 0.46%). Нәжістегі өзгермеген алектинибтің үлесі енгізілген дозасының 84%-ын, ал M4 үлесі 5.8%-ды құрады.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректеріне сәйкес алектинибтің болжамды клиренсі (CL/F) 81.9 л/сағ, M4 – 217 л/сағ құрады. Алектинибтің жартылай шығарылуының жеке есептеп шығарылған орташа геометриялық кезеңі 32.5 сағатты, M4 – 30.7 сағатты құрады.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Бүйрек функциясының бұзылуы

Алектиниб және оның белсенді метаболиті M4 бүйрек арқылы өзгермеген түрде аз мөлшерде (<0.2% дозы) шығарылады. Популяциялық фармакокинетикалық талдауға сәйкес, алектиниб пен M4 экспозициясы бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттер мен бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде ұқсас болды. Бүйрек функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде алектинибтің фармакокинетикасы зерттелмеген.

Бауыр функциясының бұзылуы

Алектинибтің шығарылуы көбінесе бауыр метаболизмі нәтижесінде жүретіндіктен, бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қан плазмасындағы алектиниб және/немесе оның негізгі метаболиті M4 концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша, алектиниб пен M4 экспозициясы бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежелі бұзылуы бар пациенттер мен бауыр функциясы қалыпты пациенттерде ұқсас болды.

Бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған субъектілерде (Чайлд-Пью бойынша С класы) алектинибті 300 мг дозада бір рет пероральді қабылдағаннан кейін алектинибтің $C_{\max}$ көрсеткіші дені сау еріктілердегімен ұқсас болды; бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттерде (Чайлд-Пью бойынша С класы) $AUC_{\inf}$ көрсеткіші дені сау еріктілерге қарағанда 2.2 есе жоғары болды. M4-тің $C_{\max}$ және $AUC_{\inf}$ көрсеткіштері 39% және тиісінше 34% төмен болды. Осылайша алектиниб пен M4 ($AUC_{\inf}$) біріккен экспозициясы дені сау еріктілермен салыстырғанда, бауыр функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде 1.8 есе жоғары болды.

Бауыр жеткіліксіздігінің әсерін зерттеуге бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежелі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша В класы) пациенттер де кірді; бұл топта дені сау еріктілермен салыстырғанда, алектиниб экспозициясының болар-болмас жоғарылауы байқалды. Алайда, бауыр функциясының Чайлд-Пью бойынша В класты бұзылуы бар субъектілерде жалпы билирубин, альбумин деңгейлерінде немесе протромбин уақытында ауытқулар байқалмады, бұл олардың метаболизмдік қабілеті төмендеген орташа ауырлықта бауыр функциясы бұзылған пациенттерге толық сәйкес келмеуін көрсетеді.

Жас шамасының, дене салмағының, нәсілдің және жыныстың әсері

Жасы, дене салмағы, нәсілі және жынысы алектиниб пен M4-тің жүйелік әсеріне клиникалық маңызды әсер етпеді. Клиникалық зерттеулерге дене салмағы 36.9-123 кг ауқымындағы пациенттер енгізілді. Артық дене салмағы бар (>130 кг) пациенттер туралы деректер жоқ (4.2-бөлімді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Канцерогенділігі

Алеценза препаратының канцерогенділік ықтималдығын анықтау үшін канцерогенділігін зерттеулер жүргізілген жоқ.

Мутагенділігі

Алектиниб бактериялардағы кері мутацияға жүргізілген Эймс тестісі кезінде *in vitro* жағдайларда мутагенділік белсенділігін танытпады, алайда метаболизмдік белсенділігі бар қытай атжалманының өкпе жасушалары, сондай-ақ, микроядролары (егеукұйрықтардың жұлын жасушаларына жүргізілген микроядролық тестіде) пайдаланылған *in vitro* цитогенетикалық талдауда аберрациялар санының болар-болмас артуын тудырды. Микроядролардың индукциялану механизмі хромосомаларға кластогендік әсері емес, хромосомалардың патологиялық сегрегациясы (анеугендік) болып табылады.

Репродуктивтік функцияның бәсеңдеуі

Алеценза препаратының жануарларда репродуктивтік функцияға әсерін бағалау үшін зерттеулер жүргізілген жоқ. Жалпы токсикологиясын зерттеулерде еркектер мен ұрғашылардың репродуктивтік ағзаларына жағымсыз әсерлері байқалмады. Бұл зерттеулер адамда препаратты ұсынылған, тәулігіне екі рет 600 мг дозада қолданған кездегі (AUC шаққанда) осындайdan сәйкесінше 2.6 және 0.5 немесе одан көп есе артық экспозициясы деңгейлері кезінде егеукұйрықтар мен макакаларда жүргізілді.

Тератогенділігі

Алектиниб егеукұйрықтар мен қояндардың буаз ұрғашылардың эмбрионы мен ұрығына уытты әсер етті. Буаз егеукұйрықтарда алектиниб экспозиция кезінде ұрықтың түсіп қалуына (түсікке) себеп болды, бұл адамдардағы экспозициядан 4.5 есе көп (AUC шаққанда), сондай-ақ ұрықтың кішкентай өлшемі, сүйек қалыптасуының кешігуі және экспозиция кезінде ағзалардың шамалы патологиялары, адамдарда экспозициядан 2.7 есе көп (AUC негізінде). Буаз ұрғашы қояндарда алектиниб эмбрионның немесе ұрықтың түсіп қалуын, ұрық өлшемінің кіші болуын туындатты және ұсынылған дозада қабылдағанда (AUC шаққанда) адамдардағы экспозициядан 2.9 есе асатын экспозиция кезінде қаңқа өзгерістерінің жиілігін жоғарылатты.

Басқалар

Алектиниб 200-ден 400 нм дейінгі ауқымда ультракүлгін сәулені сіңіреді, сондай-ақ, тышқанның өсірілген фибробласттарында УКА сәуледен кейін *in vitro* жағдайларда жүргізген фотоқауіпсіздік тестісінде фотоуыттылығы ықтималдығының бар екенін көрсетті.

Қайталанатын дозаларының уыттылығын зерттеуде егеукұйрықтар мен макакаларда нысана ағзалар, қан түзу жүйесінің, асқазан-ішек жолының және гепатобилиарлық жүйенің ағзаларын қамтыды.

Эритроциттердің аномальді морфологиясы адамда ұсынылған дозасын қолданғандағы осындайдың $\geq 10\text{-}60\%$ экспозициялары кезінде (AUC шаққанда) байқалды. Адамда ұсынылған дозасын қолданғандағы осындайдың $\geq 20\text{-}120\%$ экспозициялары кезінде (AUC шаққанда) егеукұйрықтар мен макакаларда АЖ шырышты қабығының пролиферациялы аймағының кеңейгені байқалды. Адамда ұсынылған дозасын қолданғандағы осындайдың $\geq 20\text{-}30\%$ $\geq 20\text{-}30\%$ (AUC шаққанда) егеукұйрықтарда және/немесе макакаларда сілтілік фосфатаза (СФ) белсенділігі мен тікелей билирубин деңгейінің жоғарылағаны, сондай-ақ өт жолдары эпителийінің вакуолизациясы/дегенерациясы/некрозы және гепатоциттердің ошақтық некрозы байқалды.

Клиникалық тұрғыдан маңызды экспозицияларына жеткен кезде макакаларда әлсіз гипотензиялық әсері байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Капсулалар

Лактоза моногидраты

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрий лаурилсульфаты

Кальций карбоксиметилцеллюлозасы

Магний стеараты

Капсуланың қабығы

Каррагинан

Калий хлориді

Титанның қостотығы (E171)

Карнауб балауызы
Жүгері крахмалы
Гипромеллоза
Баспалық сия
Темірдің (III) қызыл тотығы (E172)
Темірдің (III) сары тотығы E 72)
Индигодин алюминий лагы FD&C №2 (E132)
Карнауб балауызы
Ақ шеллак
Глицерил моноолеаты

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысы жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында 30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

8 капсуладан ламинатталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

7 пішінді қаптамадан картон қорапшаға салынған.

4 қорапшадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады. Алғашқы ашылуын бақылау мақсатында қорапшаға қорғағыш голографиялық жапсырма жабыстырылады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Дәрілік препараттың пайдаланылмаған кез келген мөлшерін немесе қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Grenzacherstrasse 124, 4070 Базель

Тел. + 41 61 688 11 11

Факс + 41 61 691 93 91

info@roche.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Рош Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы,

050051, Алматы қ., Достық даңғылы, 210 үй

Тел. +7 727 321 24 24

kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№024157

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні: 07 шілде 2019
Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады