Инструкция по применению
Алеценза капсулы 150 мг 224 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швейцария
Производитель: F. Hoffmann-La Roche
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Алектиниб
Количество в упаковке: 224
Дозировка действующего вещества: 150 мг

Описание

Твердые капсулы, размер 1, корпус и крышечка капсулы от белого до желтовато-белого цвета. На корпусе капсулы нанесена надпись "150 mg" черного цвета. На крышечке капсулы нанесена надпись "ALE" черного цвета. Содержимое капсулы: порошок или скомковавшийся порошок от белого до светло-желтого цвета.

Действующее вещество

Алектиниб

Состав

Капсулы - 1 капс.:. действующее вещество: алектиниб - 150 мг (в виде алектиниба гидрохлорида - 161.33 мг); вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 33.67 мг, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) - 15.00 мг, натрия лаурилсульфат - 75.00 мг, кальция карбоксиметилцеллюлоза (кальция кармеллоза) - 43.35 мг, магния стеарат - 1.65 мг; оболочка капсулы: каррагинан - 0.25 мг, калия хлорид - 0.42 мг, титана диоксид (E171) - 4.20 мг, воск карнаубский чернила для нанесения надписи на капсуле: краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), алюминиевый лак FD&C Blue No.2 (E132), воск карнаубский, шеллак белый, глицерил моноолеат, 1-бутанол, спирт этиловый безводный.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели алектиниба и M4 оценивали у пациентов с ALK-положительным НМРЛ (немелкоклеточным раком легкого) и у здоровых добровольцев. Средние геометрические (коэффициент вариации,%) показатели Cmax (максимальной концентрации), Cmin (минимальной концентрации) и AUC0-12 ч (площади под кривой "концентрация - время" от 0 до 12 ч) в равновесном состоянии для алектиниба составляли ~665 нг/мл (44.3%), 572 нг/мл (47.8%) и 7430 нг*ч/мл (45.7%), соответственно. Средние геометрические показатели Cmax, Cmin и AUC0-12 ч В равновесном состоянии для M4 составляли ~246 нг/мл (45.4%), 222 нг/мл (46.6%) и 2810 нг*ч/мл (45.9%), соответственно. Всасывание. После перорального приема алектиниба у пациентов с ALK-положительным НМРЛ в дозе 600 мг два раза в сутки после приема пищи отмечалось быстрое всасывание препарата. Tmax (время до достижения максимальной концентрации) составляло ~ от 4 до 6 ч. При приеме алектиниба в дозе 600 мг два раза в сутки равновесное состояние алектиниба достигается в течение 7 дней и остается неизменным, при этом согласно данным популяционного фармакокинетического анализа средний геометрический коэффициент накопления равен 5.6. Популяционный фармакокинетический анализ показал пропорциональность доз алектиниба в диапазоне от 300 мг до 900 мг после приема пищи. У здоровых добровольцев абсолютная биодоступность при применении алектиниба после приема пищи составляла 36.9% (33.9% - 40.3%). При однократном пероральном применении алектиниба в дозе 600 мг прием высококалорийной пищи с большим содержанием жиров увеличивал экспозицию препарата в 3 раза по сравнению с приемом натощак (среднее геометрическое соотношение комбинированных показателей для алектиниба и M4 - Cmax: 3.31 [2.79-3.93], AUCinf: 3.11 [2.73-3.55]). Распределение. Алектиниб и M4 имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови человека (>99%) независимо от концентрации действующего вещества. В условиях in vitro среднее соотношение концентраций в крови и в плазме человека составляет 2.64 и 2.50 для алектиниба и M4, соответственно (при клинически значимых концентрациях). Средний геометрический VSS (объем распределения в равновесном состоянии) алектиниба после внутривенного введения составлял 475 л, указывая на широкое распределение алектиниба в тканях. Метаболизм. Исследования метаболизма в условиях in vitro показали, что изофермент CYP3A4 является основным изоферментом CYP (цитохрома P450), который опосредует метаболизм алектиниба и M4, при этом определено, что данный изофермент осуществляет 40-50% метаболизма в гепатоцитах человека.

Согласно результатам исследования массового баланса алектиниб и М4 являлись основными циркулирующими веществами в плазме крови, их общее содержание составляло 76% от общей радиоактивности в плазме крови. Среднее геометрическое соотношение метаболит/препарат в равновесном состоянии - 0.399. Выведение. У здоровых добровольцев после однократного перорального применения 14С-меченого алектиниба большая часть радиоактивности была выявлена в кале (средняя степень извлечения 97.8%, диапазон 95.6% - 100%), минимальная - в моче (средняя степень извлечения 0.46%, диапазон 0.30% - 0.60%). Доля неизмененного алектиниба в кале составляла 84% от введенной дозы, а доля М4 составила 5.8%. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа CL/F (кажущийся клиренс) алектиниба составлял 81.9 л/ч, М4 - 217 л/ч. Индивидуальный расчетный средний геометрический период полувыведения алектиниба составлял 32.5 ч, М4 - 30.7 ч. Особые группы пациентов. Пациенты детского возраста. Исследования фармакокинетики алектиниба у пациентов детского возраста (Пациенты пожилого возраста. Возраст не оказывает влияния на экспозицию алектиниба. Пациенты с нарушением функции почек. Алектиниб и М4 выводятся почками в незначительных количествах в неизмененном виде (Пациенты с нарушением функции печени. Основным путем выведения алектиниба является печеночный метаболизм. У пациентов с нарушением функции печени возможно увеличение концентрации алектиниба и/или М4 в плазме крови. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа экспозиции алектиниба и М4 у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (ОБ (общий билирубин) на исходном уровне ≤ВГН (верхняя граница нормы) и активность АСТ (аспартатаминотрансферазы) >ВГН или ОБ на исходном уровне >1.0-1.5 х ВГН и любая активность АСТ на исходном уровне) соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией печени (ОБ ≤ВГН и активность АСТ ≤ВГН). После однократного перорального приема алектиниба в дозе 300 мг пациентами с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) Cmax алектиниба была такой же как и у здоровых добровольцев; AUCinf у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) была в 2.2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а Cmax и AUCinf для М4 были на 39% и 34% ниже, соответственно. Таким образом, общая комбинированная экспозиция для алектиниба и М4 (AUCinf) была в 1.8 раз выше у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами. В ходе изучения применения препарата у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) наблюдалась умеренно повышенная экспозиция алектиниба по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью), в целом, не отмечалось отклонений в показателях билирубина, альбумина или

протромбинового времени, что указывает на их возможное неполное соответствие пациентам с нарушением функции печени умеренной степени тяжести со сниженной метаболической способностью.

Показания

Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный):. в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости.

Способ применения и дозы

Перед применением препарата Алеценза® в первой линии терапии НМРЛ необходимо установить наличие опухолевой экспрессии киназы анапластической лимфомы (ALK). Для выявления пациентов с ALK-положительным НМРЛ необходимо использовать валидированный метод определения ALK. Капсулы препарата Алеценза® следует принимать одновременно с приемом пищи и проглатывать целиком. Открывать или растворять капсулы нельзя. Рекомендуемая доза препарата Алеценза® составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), внутрь. Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алеценза® в начальной дозе 450 мг 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг), внутрь. Продолжительность лечения. Лечение препаратом Алеценза® рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности. Задержка приема или пропуск дозы. Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее, при условии, что интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей запланированной дозы составляет не менее 6 часов. Несмотря на возникновение рвоты после приема препарата Алеценза®, следующую дозу необходимо принять в запланированное время. Коррекция дозы. Для контроля нежелательных явлений может потребоваться временное прерывание лечения, уменьшение дозы или полное прекращение применения препарата Алеценза®. Дозу препарата необходимо уменьшать пошагово, на 150 мг 2 раза в сутки, в зависимости от переносимости. Если применение препарата в дозе 300 мг 2 раза в сутки невозможно из-за непереносимости, терапию препаратом Алеценза® следует полностью прекратить. В таблице 1 ниже приведены общие рекомендации по коррекции дозы препарата Алеценза®. Таблица 1. Схема снижения дозы. Схема снижения дозы Уровень дозы Доза 600 мг 2 раза в сутки Первое снижение дозы 450 мг 2 раза в сутки Второе снижение дозы 300 мг 2 раза в сутки Таблица 2. Коррекция дозы при развитии

отдельных нежелательных реакций. Нежелательная реакция, степень тяжести Терапия препаратом Алеценза® Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит (все степени тяжести) Следует немедленно прервать лечение и полностью прекратить терапию, если иные потенциальные причины возникновения ИБЛ/пневмонита не установлены. Повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) или АСТ (аспартатаминотрансферазы) до ≥3 степени тяжести (>5 х ВГН), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина ≤2 х ВГН Временно приостановить терапию; дождаться восстановления показателей до исходного уровня или до ≤1 степени тяжести (≤3 х ВГН), затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. Таблицу 1). Повышение активности АЛТ или АСТ до ≥2 степени тяжести (>3 х ВГН), с сопутствующим повышением концентрации общего билирубина >2 х ВГН (в отсутствие холестаза или гемолиза) Следует полностью прекратить терапию препаратом Алеценза®. Брадикардияа 2 или 3 степени тяжести (симптоматическая, возможно тяжелая и клинически значимая, требующая медицинского вмешательства) Следует временно приостановить терапию препаратом; дождаться уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или восстановления частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин. Необходимо оценить действие сопутствующих препаратов с известной способностью вызывать брадикардию, а также действие антигипертензивных препаратов. Если способствующий одновременно применяемый препарат был выявлен и отменен или была произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза® в исходной дозе после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин. Если такой препарат не был выявлен или не был отменен, или не произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза® в сниженной дозе (см. Таблицу 1) после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин. Брадикардияа 4 степени тяжести (с жизнеугрожающими последствиями, требующая незамедлительного медицинского вмешательства) Если способствующий одновременно применяемый препарат не был выявлен, следует полностью прекратить терапию препаратом Алеценза®. Если такой препарат выявлен и отменен или произведена коррекция его дозы, следует возобновить терапию препаратом Алеценза® в сниженной дозе (см. Таблицу 1) после уменьшения степени тяжести брадикардии до ≤1 степени (без симптомов) или увеличения частоты сердечных сокращений до ≥60 уд/мин при условии постоянного наблюдения в соответствии с клиническими показаниями. При повторном возникновении брадикардии применение препарата Алеценза® следует полностью прекратить. Повышение активности КФК >5 х ВГН Следует

временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до ≤2.5 х ВГН, затем возобновить применение препарата в исходной дозе. Повышение активности КФК >10 х ВГН или повторное повышение активности КФК >5 х ВГН Следует временно приостановить терапию препаратом и дождаться восстановления активности КФК до исходного уровня или до ≤2.5 х ВГН, затем возобновить применение препарата в сниженной дозе (см. Таблицу 1). а Частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту. Дозирование в особых случаях. Пациенты детского возраста. Безопасность и эффективность препарата Алеценза® у детей и подростков (Пациенты пожилого /старческого возраста. Коррекции дозы препарата Алеценза® у пациентов ≥65 лет не требуется. Пациенты с нарушением функции почек. Коррекции дозы препарата Алеценза® у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется. Применение препарата Алеценза® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не изучено, однако поскольку алектиниб выводится почками в незначительной степени, коррекции дозы у таких пациентов не требуется. Пациенты с нарушением функции печени. Пациентам с исходным нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) коррекции начальной дозы не требуется. Пациенты с исходным нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) должны получать препарат Алеценза® в начальной дозе 450 мг 2 раза в сутки (суточная доза составляет 900 мг), внутрь. Рекомендуется соответствующее наблюдение (контроль за показателями функции печени) для всех пациентов с нарушением функции печени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к алектинибу или к другим вспомогательным веществам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучались). С осторожностью:. Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. Редкая наследственная непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Контрацепция. Пациентки или половые партнерши пациентов, обладающие детородным потенциалом, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Алеценза® и в течение не менее 3 месяцев после приема последней дозы препарата. Беременность. Женщинам детородного потенциала необходимо избегать беременности при приеме препарата Алеценза®. Клинические исследования препарата Алеценза® у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия препарат Алеценза® может оказывать повреждающее воздействие на плод. Доклинические данные. В исследованиях на животных алектиниб вызывал развитие эмбриофетальной токсичности. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выводится ли препарат Алеценза® с грудным молоком. Исследований по оценке влияния препарата Алеценза® на выработку грудного молока или наличию препарата Алеценза® в грудном молоке не проводилось. Поскольку большинство препаратов проникает в грудное молоко, и риск для грудных детей не может быть исключен, пациенткам следует воздержаться от грудного вскармливания на фоне приема препарата Алеценза®.

Побочные действия

Безопасность препарата Алеценза® оценивали в клинических исследованиях (КИ) у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, при применении в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки; медиана экспозиции составила 11 месяцев (0-35 месяцев). Безопасность препарата Алеценза® также оценивали в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение, при применении в рекомендованной дозе 600 мг два раза в сутки; медиана экспозиции составила 17.9 месяцев. Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными реакциями были запор (36%), отеки (34%, включая периферический, генерализованный, отек век и периорбитальный отек); миалгия (31%, включая миалгию и скелетно-мышечную боль), тошнота (22%), повышение концентрации билирубина (21%, включая повышение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемии) и повышение концентрации конъюгированного билирубина), анемия (20%, включая анемию и снижение уровня гемоглобина) и сыпь (20%, включая сыпь, макуло-папулезную сыпь, акнеиформный дерматит, эритему, генерализованную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и макулярную сыпь). Ниже представлен перечень нежелательных реакций, отмечавшихся в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ. ранее получавших терапию кризотинибом, и у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для

нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥ 1% и Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - анемия1. Нарушения со стороны нервной системы: часто - дисгевзия (нарушение вкусовых восприятий)#2. Нарушения со стороны органа зрения: очень часто - расстройства зрения3. Нарушения со стороны сердца: очень часто - брадикардия4. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - интерстициальная болезнь легких/пневмонит. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - запор, тошнота, диарея, рвота; часто - стоматит#5. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение концентрации билирубина6, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ; нечасто - лекарственно-индуцированное поражение печени7. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь8, реакция фоточувствительности. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - миалгия9, повышение активности КФК в крови. Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - повышение концентрации креатинина в крови*, острая почечная недостаточность*#. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - отеки10. Лабораторные и инструментальные данные: часто - увеличение массы тела#. Список обозначений (ссылок):. * включая одно явление с летальным исходом. # явление, отмечено в клиническом исследовании у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. 1 включая случаи анемии и снижения уровня гемоглобина. 2 включая случаи дисгевзии и гипогевзии (снижение вкусовых восприятий). 3 включая случаи нечеткости зрения, нарушения зрения, плавающих помутнений в стекловидном теле, снижения остроты зрения, астенопии и диплопии. 4 включая случаи брадикардии и синусовой брадикардии. 5 включая случаи стоматита и язвенного стоматита. 6 включая случаи повышения концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемии, повышения концентрации конъюгированного билирубина. 7 включая одного пациента с лекарственно-индуцированным поражением печени (термин медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA) и одного пациента с повышением активности АСТ и АЛТ 4 степени и задокументированным лекарственно-индуцированным поражением печени, подтвержденным биопсией. 8 включая случаи сыпи, макуло-папулезной сыпи, акнеиформного дерматита, эритемы, генерализованной сыпи, папулезной сыпи, зудящей сыпи и макулярной сыпи. 9 включая случаи миалгии и скелетно-мышечной боли. 10 включая случаи отека, отека век и периферического, генерализованного, периорбитального отека. Описание отдельных нежелательных реакций. Профиль безопасности препарата Алеценза® в целом был сходным в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и у пациентов, ранее не получавших лечение. Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит.

При применении препарата Алецензa® отмечались тяжелые случаи интерстициальной болезни легких/пневмонита. В КИ у 0.4% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, развивалась ИБЛ 3 степени тяжести, что привело к прекращению терапии препаратом Алецензa®. Явлений ИБЛ с летальным исходом ни в одном КИ отмечено не было. Гепатотоксичность. Повышение активности АСТ/АЛТ 3-4 степени тяжести отмечалось в КИ у двух пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом; при этом было задокументировано лекарственно-индуцированное поражение печени, подтвержденное биопсией. Повышение активности АСТ и АЛТ отмечалось у 16% и 14% пациентов в КИ. соответственно. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления ≥3 степени тяжести наблюдались у 2.8% и 3.2% пациентов, соответственно. Данные явления обычно развивались в течение первых трех месяцев терапии, были как правило преходящими и разрешались после временной приостановки лечения (у 1.2% и 3.2% пациентов, соответственно) или снижения дозы препарата Алецензa® (у 1.6% и 0.8%, соответственно). Повышение активности АСТ и АЛТ приводило к прекращению терапии препаратом Алецензa® у 1.2% и 1.6% пациентов, соответственно. Повышение концентрации общего билирубина отмечалось в КИ у 17% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом. Большинство явлений были 1 и 2 степеней тяжести; явления 3 степени тяжести наблюдались у 3.2% пациентов. Данные явления обычно отмечались в течение первых трех месяцев терапии, были преходящими и разрешались после временной приостановки лечения (у 4.7% пациентов) или снижения дозы препарата Алецензa® (у 2.8% пациентов). Повышение концентрации билирубина приводило к прекращению терапии препаратом Алецензa® у 1.6% пациентов. Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ ≥3 х ВГН и повышение концентрации общего билирубина ≥2 х ВГН при нормальной активности ЩФ отмечалось у одного пациента в КИ препарата Алецензa®. Брадикардия. Случаи брадикардии отмечались в КИ у 7.9% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом. Все явления были 1 или 2 степени тяжести. У 20% пациентов после приема препарата Алецензa® частота сердечных сокращений составляла Тяжелая миалгия и повышение активности КФК. Сообщения о миалгии, включавшие миалгию (25%) и скелетно-мышечную боль (7.5%) регистрировались в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, с общей частотой 31%. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести, у 1.2% пациентов наблюдались явления 3 степени тяжести. Только 0.8% пациентов потребовалась коррекция дозы в связи с данными явлениями. Повышение активности КФК отмечалось в КИ у 46% пациентов с доступными лабораторными данными. Частота повышения активности КФК 3 степени тяжести составила 5.0%; при этом медиана

времени до возникновения явления составила 14 дней у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и 27.5 дней у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. Коррекция дозы препарата Алеценза® потребовалась у 4.0% пациентов с повышением активности КФК. Отклонения со стороны лабораторных показателей. У пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом, и у пациентов, ранее не получавших лечение, на фоне терапии препаратом Алеценза® наблюдались следующие отклонения со стороны лабораторных показателей:. Показатель Алектиниб Все степени (%) 3-4 степень тяжести (%)° Биохимия   Повышение концентрации креатинина в крови** 38# 3.4#; Повышение активности АСТ 53* 6.2# Повышение активности АЛТ 40# 6.1# Повышение активности КФК в крови 46* 5.0* Повышение концентрации билирубина в крови 46* 5.5* Гематология. Снижение уровня гемоглобина. Примечание: лабораторные отклонения определялись с учетом нормальных значений по классификации NCI CTCAE (Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events). * частота, отмечавшаяся в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом. ** только пациенты с повышением концентрации креатинина на основании определения ВГН по классификации нежелательных явлений CTCAE. # частота, отмечавшаяся в КИ у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее не получавших лечение. ° отклонений лабораторных показателей 5 степени тяжести не наблюдалось. Пострегистрационный опыт применения. При пострегистрационном применении препарата Алеценза® отмечалось повышение активности ЩФ; при этом в КИ данное явление наблюдалось у 7.5% пациентов с ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших терапию кризотинибом.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние алектиниба на сопутствующие лекарственные препараты. Субстраты изоферментов цитохрома Р450. В условиях in vitro ни алектиниб, ни его основной активный метаболит - М4 - не оказывали ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Алектиниб и М4 оказывают слабое, зависящее от времени,

ингибирующее действие на CYP3A4. Кроме того, алектиниб является слабым индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2B6 в клинических концентрациях in vitro. Согласно результатам исследования межлекарственного взаимодействия у пациентов с ALK-положительным НМРЛ, многократное применение алектиниба не оказывает влияния на экспозицию мидазолама, который является чувствительным субстратом CYP3A. Таким образом, при одновременном применении с субстратами CYP3A коррекции дозы не требуется. Несмотря на то, что исследования в условиях in vitro показывают, что алектиниб является ингибитором изофермента CYP2C8, данные фармакокинетического моделирования, учитывающего физиологические процессы организма человека, свидетельствуют о том, что алектиниб в клинически значимых концентрациях не будет увеличивать плазменные концентрации одновременно применяемых препаратов-субстратов изофермента CYP2C8. Субстраты Р-гликопротеина и BCRP. В условиях in vitro алектиниб и М4 являются ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP. Таким образом, алектиниб и М4 могут способствовать увеличению плазменных концентраций субстратов Р-гликопротеина или BCRP при их одновременном применении (не ожидается, что увеличение экспозиции будет более чем двукратным). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов, которые одновременно принимают алектиниб и субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин, дабигатран, метотрексат). Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на алектиниб. Согласно данным, полученным in vitro, изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм алектиниба и М4, при этом предполагается, что посредством CYP3A осуществляется 40-50% общего печеночного метаболизма. М4 и алектиниб обладают сходной эффективностью и активностью в отношении ALK в условиях in vitro. Индукторы изофермента CYP3A. При многократном пероральном применении рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A) в дозе 600 мг один раз в сутки одновременно с однократным пероральным приемом алектиниба в дозе 600 мг отмечалось небольшое влияние на общую экспозицию алектиниба и М4 (среднее геометрическое соотношение с/без рифампицина - Cmax: 0.96 [0.88-1.05], AUCinf: 0.82 [0.74-0.90]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алеценза® с индукторами изофермента CYP3A коррекции дозы не требуется. Ингибиторы изофермента CYP3A. При многократном пероральном применении позаконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A) в дозе 400 мг два раза в сутки одновременно с однократным пероральным приемом алектиниба в дозе 300 мг отмечалось небольшое влияние на общую экспозицию алектиниба и М4 (среднее геометрическое соотношение с/без позаконазола - Cmax: 0.93 [0.81-1.08], AUCinf: 1.36 [1.24-1.49]). Таким образом, при одновременном приеме препарата Алеценза® с ингибиторами изофермента CYP3A коррекции дозы не требуется. Лекарственные препараты, повышающие pH желудка. Несмотря на то, что растворимость алектиниба

в воде в условиях in vitro зависит от pH, специальное клиническое исследование межлекарственного взаимодействия показало, что применение эзомепразола (ингибитора протонного насоса) в дозе 40 мг один раз в сутки не оказывает клинически значимого влияния на общую экспозицию алектиниба и M4. Таким образом, при одновременном применении препарата Алеценза® с ингибиторами протонного насоса или другими препаратами, повышающими pH желудка (например, антагонистами H2-рецепторов или антацидами), коррекции дозы не требуется. Влияние белков-переносчиков на распределение алектиниба. Алектиниб не является субстратом P-гликопротеина in vitro. Ни алектиниб, ни M4 не являются субстратами для BCRP или OATP 1B1/B3. При этом M4 является субстратом P-гликопротеина. Алектиниб ингибирует P-гликопротеин, таким образом, не ожидается, что одновременное применение ингибиторов P-гликопротеина будет оказывать значимое влияние на экспозицию M4.

Условия хранения

При комнатной температуре