

# ალექსენა®

## ალექტინები

### 1. აღწერა

#### 1.1 პრეპარატის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური კლასი

ანტინეოპლასტიური საშუალება, პროტეინ - კინაზას ინჰიბიტორი

ათქ კოდი: L01XE36

#### 1.2 წამლის ფორმა

მყარი კაფსულა

#### 1.3 შეყვანის გზა

პერორალური

#### 1.4 სტერილურობა/რადიოაქტიურობა

არ შეესაბამება.

#### 1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ალექტინები

ყოველი მყარი კაფსულა შეიცავს: ალექტინები 150 მგ (161.3 მგ ალექტინების ჰიდროქლორიდის ექვივალენტი).

დამხმარე საშუალებები:

*კაფსულის შემცველობა:* ლაქტოზას მონოჰიდრატი, ჰიდროქსიპროპილცელულოზა, ნატრიუმის ლაურილ სულფატი, მაგნიუმის სტეარატი, კარბოქსიმეთილცელულოზას კალციუმი.

*კაფსულის გარსი:* ჰიპრომელოზა, კალიუმის ქლორიდი, ტიტანის დიოქსიდი (E171), ხორბლის სახამებელი, კარნაუბას ცვ ილი.

*საბეჭდი მელანი:* წითელი რკინის ოქსიდი (E172), ყვითელი რკინის ოქსიდი (E172), FD&C ლურჯი No. 2, ალუმინი ლეიკი (E132), კარნაუბას ცვილი, თეთრი მელაკი, გლიცერინის მონოოლეატი.

### 2. კლინიკური მონაცემები

#### 2.1 თერაპიული ჩვენება

ალექსენა ნაჩვენებია ანაპლასტიური ლიმფომა კინაზა - (ALK) დადებითი, ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტების სამკურნალოდ (NSCLC), რომლებიც დაპროგრესირდნენ კრიზოტინით მკურნალობის დროს ან მათ აღენიშნებათ კრიზოტინის აუტანლობა.

## 2.2 დოზირება და მიღების წესი

### ზოგადი

ალეც ენზა ს რეკომენდებული დოზა არის 600 მგ (ოთხი 150 მგ კაფსულა), რომელიც მიიღება პერორალურად, დღეში ორჯერ საკვებთან ერთად (მთლიანი სადღეღამისო დოზა 1200 მგ) (იხ. პუნქტი 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).

ალეც ენზა ს მყარი კაფსულები უნდა გადაიყლაპოს მთლიანად. არ შეიძლება კაფსულის გახსნა ან განზავება.

### მკურნალობის ხანგრძლივობა

რეკომენდებულია, პაციენტების მკურნალობა ალექსენზათი დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსი ურობის განვითარებამდე.

### დოზების დაგვიანებით მიღება ან გამოტოვება

ალეც ენზა ს დაგვიანებით მიღების გამოტოვებისას პაციენტმა შეიძლება მიიღოს საკომპენსაციო დოზა, თუ შემდეგი დოზის მიღებამდე დარჩენილი დრო არ არის 6 საათზე ნაკლები. თუ ალეც ენზა ს დოზის მიღების შემდეგ განვითარდა ლებინება, პაციენტებმა შემდეგი დოზა უნდა მიიღონ განრიგით განსაზღვრულ დროს.

### დოზის ცვლილებები

უარყოფითი მოვლენების მართვამ შეიძლება მოითხოვოს ალეც ენზას დროებით შეწყვეტა, დოზის შემცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა. ალეც ენზა ს დოზა უნდა შემცირდეს ეტაპობრივად დღეში ორჯერ 150 მგ-ით, ამტანობის მიხედვით. ალექსენზ ათი მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს, თუ პაციენტებში აღინიშნება დღეში ორჯერ 300 მგ დოზის მიღების აუტანლობა.

ქვემოთ ცხრილში 1 მოცემულია ზოგადი რჩევა ალეც ენზას დოზის ცვლილების შესახებ

### ცხრილი 1. დოზის შემცირების განრიგი

დოზის შემცირების განრიგი	დოზირება
საწყისი დოზა	600 მგ დღეში ორჯერ
დოზის პირველი შემცირება	450 მგ დღეში ორჯერ
დოზის მეორე შემცირება	300 მგ დღეში ორჯერ

**ცხრილი 2. რჩევა წამლის კონკრეტული უარყოფითი რეაქციების დროს დოზის მოდიფიკაციების ცვლილების შესახებ**

(იხილეთ პუნქტები 2.4.1 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი, და 2.6 არასასურველი ეფექტები).

ხარისხი	ალესენზათი მკურნალობა
ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება (ILD) /პნევმონიტი (ყველა ხარისხი)	დაუყოვნებლივ შეწყდეს და სამუდამოდ შეწყდეს, თუ იდენტიფიცირებული არ იქნება ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადების (ILD)/პნევმონიტის სხვა პოტენციური მიზეზები
ALT ან AST მომატება ხარისხი 3 (ნორმის ზედა ზღვარზე >5 -ჯერ მეტად) საერთო ბილირუბინის მომატებით ნორმის ზედა ზღვარზე ≤2 ჯერ მეტად	დროებით, ვიდრე არ აღდგება საბაზისო მაჩვენებლამდე ან ≤ ხარისხი 1-მდე (ნორმის ზედა ზღვარზე ≤3- ჯერ მეტად), შემდეგ განახლდეს შემცირებული დოზით (იხ. ცხრილი 1)
ALT ან AST მომატება ხარისხი 2 (ნორმის ზედა ზღვარზე ≥3 -ჯერ მეტად) საერთო ბილირუბინის მომატებით ნორმის ზედა ზღვარზე >2 ჯერ მეტად ქოლესტაზის ან ჰემოლიზის არარსებობისას	სამუდამოდ შეწყდეს ალექსენზა ს მიღება
ბრადიკარდია <sup>a</sup> ხარისხი 2 ან ხარისხი 3 (სიმპტომატური, შეიძლება იყოს მძიმე და სამედიცინო კუთხით მნიშვნელოვანი, ნაჩვენებია სამედიცინო ჩარევა)	დროებით შეჩერდეს, ვიდრე არ აღდგება ≤ ხარისხი 1 (ასიმპტომატური) ბრადიკარდია ან გულისცემის სიხშირე 60 დარტყმა წუთში. განიხილეთ ყველა ის იმავდროულად მიღებული პრეპარატი, რომლებიც ინვევენ ბრადიკარდიას, აგრეთვე ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატები. თუ იდენტიფიცირებულია იმავდროულად მიღებული პრეპარატი, რომელმაც განაპირობა ეს მდგომარეობა, მკურნალობა უნდა

	<p>განახლდეს წინა დოზით, როგორც კი მნიშვნელობა აღდგება <math>\leq 1</math> ხარისხის (ასიმპტომატური) ბრადიკარდიამდე ან გულისცემის სიხშირე 60 დარტყმამდე წუთში. თუ იდენტიფიცირებული არ არის იმავდროულად მიღებული პრეპარატი, რომელმაც განაპირობა ეს მდგომარეობა, ან თუ ამგვარი პრეპარატის მიღება არ შეწყდება ან მისი დოზა არ შეიცვლება, მკურნალობა უნდა განახლდეს შემცირებული დოზით (იხილეთ ცხრილი 1) როგორც კი მნიშვნელობა აღდგება <math>\leq 1</math> ხარისხის (ასიმპტომატური) ბრადიკარდიამდე ან გულისცემის სიხშირე 60 დარტყმამდე წუთში.</p>
<p>ბრადიკარდია<sup>a</sup> ხარისხი 4 (სიცოცხლისათვის საშიში შედეგები, ნაჩვენებია გადაუდებელი ჩარევა)</p>	<p>სამუდამოდ უნდა შეწყდეს, თუ იდენტიფიცირებული არ არის იმავდროულად მიღებული განმაპირობებელი პრეპარატი. თუ იდენტიფიცირებულია იმავდროულად მიღებული განმაპირობებელი პრეპარატი და მისი მიღება წყდება ან მისი დოზა კორექტირდება, მკურნალობა უნდა განახლდეს შემცირებული დოზით (იხილეთ ცხრილი 1), როგორც კი მნიშვნელობა აღდგება <math>\leq 1</math> ხარისხის (ასიმპტომატური) ბრადიკარდიამდე ან გულისცემის სიხშირე 60 დარტყმამდე წუთში, ხშირი მონიტორინგით, კლინიკური ჩვენების მიხედვით. მუდმივად შეწყდეს რეციდივის შემთხვევაში.</p>

<p>CPK მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე &gt;5 ჯერ მეტად</p>	<p>დროებით შეჩერდეს, ვიდრე არ აღდგება საბაზისო მაჩვენებლამდე ან ULN <math>\leq 2.5</math> ჯერ, შემდეგ განახლდეს იმავე დოზით</p>
<p>CPK მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე &gt;10-ჯერ მეტად ან CPK მომატების მეორედ განვითარება ნორმის ზედა ზღვარზე &gt;5-ჯერ მეტად</p>	<p>დროებით შეჩერდეს, ვიდრე არ აღდგება საბაზისო მაჩვენებლამდე ან ნორმის ზედა ზღვარზე <math>\leq 2.5</math> ჯერ მეტ მაჩვენებლამდე, შემდეგ განახლდეს შემცირებული დოზით ცხრილი 1-ის შესაბამისად</p>

ALT = ალანინ ტრანსამინაზა; AST = ასპარტატტრანსამინაზა; CPK = კრეატინ ფოსფოკინაზა; ULN = ნორმის ზედა ზღვარი  
გულისცემის სიხშირე წუთში 60 დარტყმაზე ნაკლები (bpm)

### 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები

#### პედიატრიული გამოყენება

ალეც ენზას უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებსა და მოზარდებში (<18 წლის) შესწავლილი არ არის.

#### გამოყენება ხანდაზმულებში

ალეც ენზას დოზის კორექცია საჭირო არ არის 65 წლის ასაკის პაციენტებში.

#### თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

დოზის კორექცია საჭირო არ არის თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო დარღვევის მქონე პაციენტებში. ალეც ენზა შესწავლილი არ არის ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დარღვევების მქონე პაციენტებში, მიუხედავად ამისა, ვინაიდან ალექტინიზის ელიმინაცია თირკმელებით უმნიშვნელოა, დოზის კორექცია საჭირო არ არის თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (იხ. პუნქტები 2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

#### ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

დოზის კორექცია საჭირო არ არის ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევის მქონე პაციენტებში. ალეც ენზა შესწავლილი არ არის ღვიძლის ფუნქციის საშუალო და მძიმე დარღვევების მქონე პაციენტებში. (იხ. პუნქტები 2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

## 2.3 უკუჩვენებები

ალექს ენზა უკუნაჩვენებია ალექტინიბის ან რომელიმე დამხმარე საშუალების მიმართ დადასტურებული მომატებული მგრძობელობის მქონე პაციენტებში.

## 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

### 2.4.1 ზოგადი

#### *ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება/პნევმონიტი*

ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება/პნევმონიტი აღინიშნა ალექს ენზა ს კლინიკური ცდებისას (იხ. პუნქტი 2.6.1 არასასურველი ეფექტები, კლინიკური ცდები). აუქილებელია პაციენტთა კონტროლი პნევმონიტზე მანიშნებელ ფილტვისმიერ სიმპტომებზე. ალექს ენზა დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს, თუ პაციენტს დაუდგინდა ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება/პნევმონიტი, ხოლო სამუდამოდ უნდა შეწყდეს, თუ იდენტიფიცირებული არ იქნება ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადების/პნევმონიტის სხვა პოტენციური მიზეზები (იხ. პუნქტი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

#### *ჰეპატოტოქსიკურობა*

ალანინამინოტრანსფერაზას (ALT) და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე (UNL) 5-ჯერ მეტად, აგრეთვე ბილირუბინის მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე (UNL) 3-ჯერ მეტად, აღინიშნა ალექს ენზას ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს. (იხ. პუნქტი 2.6 არასასურველი ეფექტები). ამ მოვლენების უმეტესობა განვითარდა მკურნალობის პირველი 3 თვის განმავლობაში. ალექს ენზას ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს გამოვლინდა, რომ AST/ALT-ს 3-4 ხარისხის მომატების მქონე სამ პაციენტს ჰქონდა პრეპარატი ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანება. ALT ან AST-ს იმავედროულად მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე 3-ჯერ მეტად ან საერთო ბილირუბინის მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე 2-ჯერ მეტად, ტუტე ფოსფატაზას ნორმის ფარგლებში არსებობის შემთხვევაში, აღინიშნა კლინიკური კვლევის ფარგლებში ალექს ენზათი მკურნალობისას 1 პაციენტში.

ღვიძლის ფუნქცია, მათ შორის ALT, AST და საერთო ბილირუბინი უნდა გაკონტროლდეს საბაზისოდ და შემდეგ ყოველ 2 კვირაში მკურნალობის პირველი 3 თვის განმავლობაში და შემდგომ პერიოდულად, ვინაიდან მოვლენები შეიძლება განვითარდეს 3 თვის მერე, უფრო ხშირი ტესტები უნდა ჩატარდეს პაციენტებში ტრანსამინაზების და ბილირუბინის დონეები მომატებისას. უარყოფითი რეაქციის სიმძიმის მიხედვით, უნდა შეჩერდეს ალექს ენზას გამოყენება და განახლდეს შემცირებული დოზით ან სამუდამოდ უნდა შეწყდეს ალექს ენზა ს გამოყენება, როგორც ეს აღწერილია ქხრილში 2 (იხ. პუნქტი 2.2. მიღების წესი და დოზები).

#### *მძიმე მიალგია და კრეატინ ფოსფოკინაზას (CPK) მომატება*

მიალგია ან ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი აღინიშნა ალექს ენზათი ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს, [მე-3 ხარისხის მოვლენების ჩათვლით.](#)

კრეატინ ფოსფოკინაზას (CPK) მომატება აღინიშნა ალექ ენზა ს პილ ოტური ცდებისას, მე-3 ხარისხის მოვლენების ჩათვლით.

საშუალო დრო მე-3 ხარისხის კრეატინ ფოსფოკინაზას (CPK) მომატებამდე იყო 14 დღე II ფაზის ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673). მე-3 ხარისხის კრეატინ ფოსფოკინაზას (CPK) მომატებამდე საშუალო დრო იყო 27.5 დღე III ფაზის 3 ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს. (BO28984) (იხ. პუნქტი 2.6 არასასურველი ეფექტები).

პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია, რომ განაცხადონ ნებისმიერი აუხსნელი კუნთების ტკივილის, ან სისუსტის შესახებ. კრეატინ ფოსფოკინაზას დონეები უნდა შემოწმდეს ყოველ 2 კვირაში მკურნალობის პირველი თვის განმავლობაში და კლინიკური ჩვენების მიხედვით იმ პაციენტებში, რომლებიც განაცხადებენ ამ სიმპტომების შესახებ. კრეატინ ფოსფოკინაზას მომატების სიმძიმის მიხედვით, ალექ ენზას გამოყენება უნდა შეჩერდეს, შემდეგ განახლდეს ან შემცირდეს დოზა (იხ. პუნქტი 2.2. დოზირება და მიღების წესი).

#### ბრადიკარდია

ალექ ენზას გამოყენებისას შეიძლება განვითარდეს სიმპტომური ბრადიკარდია (იხ. პუნქტი 2.6 არასასურველი ეფექტები). გულისცემის სიხშირე და არტერიული წნევა უნდა გაკონტროლდეს კლინიკური ჩვენების მიხედვით. დოზის მოდიფიკაცია საჭირო არ არის ასიმპტომური ბრადიკარდიისას (იხ. პუნქტი 2.2. დოზირება და მიღების წესი). თუ პაციენტს განუვითარდა სიმპტომური ბრადიკარდია ან სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენები, უნდა შეფასდეს იმავდროულად ისეთი პრეპარატების მიღება, რომლებიც იწვევენ ბრადიკარდიას, აგრეთვე ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების და ალექ ენზა ს გამოყენებით მკურნალობა უნდა დაკორექტირდეს ისე, როგორც ეს აღწერილია ცხრილში 2 (იხ. პუნქტები 2.2. დოზირება და მიღების წესი და 2.8. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები P-gp და BCRP სუბსტრატები).

#### ფოტომგრძობელობა

ალექ ენზა ს მიღებისას აღინიშნა ფოტომგრძობელობა მზის სინათლის მიმართ (იხილეთ პუნქტი 2.6.1 არასასურველი ეფექტები, კლინიკური კვლევები). პაციენტებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ მოერიდონ მზგზე ხანგრძლივად ყოფნას ალექ ენზა ს მიღებისას და მკურნალობის შეწყვეტიდან მინიმუმ 7 დღე. პაციენტებს ასევე უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ გამოიყენონ ფართო სპექტრის ულტრაიისფერი A (UVA)/ულტრაიისფერი B (UVB) მზისგან დამცავი და ტუჩის საცხი (SPF 50), პოტენციური მზრის დამწვრობისგან დაცვის მიზნით.

### *ემბრიოფეტალური ტოქსიკურობა*

ორსული ქალის მიერ ალექც ენზას მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება. ორსულ ვირთხებსა და კურდღლებში გამოყენებისას ალექტინიბმა გამოიწვია ემბრიოფეტალური ტოქსი ურობა. რეპროდუქციული ასაკის ქალმა პაციენტებმა ან რეპროდუქციული ასაკის იმ ქალებმა, რომელთა პარტნიორი მამაკაცები იღებენ ალექც ენზას, უნდა გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეპციული მეთოდები მკურნალობის დროს და ალექც ენზას ბოლო დოზიდან მინიმუმ 3 თვე (იხ. პუნქტი 2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში).

#### **2.4.2 ავტომობილებისა და მექანიზმების მართვის უნარი**

კვლევები ავტომობილებისა და მექანიზმების მართვის უნარზე ზემოქმედების შესახებ ჩატარებული არ არის.

### **2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში**

#### **2.5.1 რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები და მამაკაცები**

##### ***კონტრაცეპცია***

რეპროდუქციული ასაკის ქალმა პაციენტებმა ან რეპროდუქციული ასაკის იმ ქალებმა, რომელთა პარტნიორი მამაკაცები იღებენ ალექც ენზას, უნდა გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეპციული მეთოდები მკურნალობის დროს და ალექც ენზას ბოლო დოზიდან მინიმუმ 3 თვე.

#### **2.5.2 ორსულობა**

რეპროდუქციული ასაკის ქალებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ ალექც ენზათი მკურნალობისას თავიდან უნდა აიცილონ ორსულობა. ალექც ენზას კლინიკური კვლევები ორსულ ქალებში არ ჩატარებულა. მისი მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით, ალექც ენზამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება ორსული ქალის მიერ გამოყენებისას.

იმ შემთხვევაში, თუ ქალი პაციენტი ან ქალბერი, რომელთა პარტნიორი მამაკაცები იღებენ ალექც ენზას, დაორსულდებიან ალექც ენზას მიღებისას ან ალექც ენზას ბოლო დოზის მიღებიდან 3 თვის განმავლობაში, უნდა დაუკავშირდნენ ექიმს და მათ უნდა მიენოდლოთ ინფორმაცია ნაყოფის დაზიანების შესახებ.

#### ***მონაცემები ცხოველებში***

ცხოველებში ჩატარებული კვლევებისას ალექტინიბმა გამოიწვია ემბრიო-ფეტალური ტოქსი ურობა (იხ. პუნქტი 3.3. არაკლინიკური უსაფრთხოება).

#### ***მშობიარობა***



ალექ ენზას უსაფრთხო გამოყენება მშობიარობის დროს დადგენილი არ არის.

### 2.5.3 ლაქტაცია

ცნობილი არ არის გადადის თუ არა ალექ ენზა ადამიანის დედის რძეში. კვლევები რძის წარმოებაზე ალექ ენზა ს ზემოქმედების ან დედის რძეში მისი არსებობის შესაფასებლად ჩატარებული არ არის. ვინაიდან მრავალი პრეპარატი გადადის ადამიანის დედის რძეში და არსებობს ჩვილისათვის პოტენციური ზიანი, დედებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ ალექ ენზა ს მიღებისას შეწყვიტონ ძუძუთი კვება.

### 2.5.4 გამოყენება ბავშვებში

უსაფრთხოება და ეფექტურობა 18 წლამდე ასაკის ბავშვებში დადგენილი არ არის.

### 2.5.5 გამოყენება ხანდაზმულებში

(იხ. პუნქტი 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

### 2.5.6 თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

(იხილეთ პუნქტები 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

### 2.5.7. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

(იხილეთ პუნქტები 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

## 2.6 არასასურველი ეფექტები

### 2.6.1 კლინიკური კვლევები

ალექ ენზა ს კლინიკური განვითარების პროგრამისთვის სულ 928 პაციენტმა მიიღო ალექ ენზა , ხოლო 203 პაციენტმა მიიღო ბრმა ალექ ენზა .

ალექ ენზას უსაფრთხოება შეფასდა ALK-დადებითი არანჯრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე 253 პაციენტში II ფაზის ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს. (NP28761, NP28673), რომლებიც მკურნალობდნენ დღეში ორჯერ 600 მგ რეკომენდებული დოზით. ალექ ენზას ექსპოზიციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 11 თვე (0-35 თვის დიაპაზონში). ალექ ენზას უსაფრთხოება ასევე შეფასდა ALK-დადებითი ფილტვის კიბოს მქონე 152 პაციენტში, რომლებიც მკურნალობდნენ დღეში ორჯერ 600 მგ რეკომენდებული დოზით, III ფაზის კლინიკური კვლევის ფარგლებში BO28984. ალექ ენზა ს ექსპოზიციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 17.9 თვე.

ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები ( 20%) იყო ყაბზობა (36%), შეშუპება (მათ შორის 34% პერიფერიული, გენერალიზებული, ქუთუთოების, პერიორბიტალური); მიაღვია ( 31% მათ შორის მიაღვია და ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი) გულისრევა (22%), ბილირუბინის მომატება (21%, მათ შორის სისხლში ბილირუბინის მომატება, ჰიპერბილირუბინემია და მომატებული ბილირუბინი კონიუგირებული), ანემია (20%, მათ შორის ანემია და ჰემოგლობინის დაქვეითება ) და გამონაყარი (20%, მათ შორის გამონაყარი, მაკულოპაპულარული გამონაყარი, აკნეს ფორმის დერმატიტი, ერითემა, გენერალიზებული გამონაყარი, პაპულარული გამონაყარი, ქავილიანი გამონაყარი და მაკულარული გამონაყარი).

ცხრილში 3 მოცემულია წამლის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც აღინიშნა ალეს ენზა ს მიმდებ პაციენტებში კლინიკური კვლევებისას (NP28761, NP28673) და III ფაზის BO28984 კლინიკური კვლევის ფარგლებში. გვერდითი მოვლენები, მიღებული კლინიკური კვლევებიდან ჩამოთვლილია MedDRA-ს სისტემურ ორგანოთა კლასების მიხედვით. თითოეული გვერდითი მოვლენის შესაბამისი სიხშირის კატეგორია ეფუძნება შემდეგ შირობას: ძალიან ხშირი ( 1/10), ხშირი ( 1/100 to <1/10), არახშირი ( 1/1000 to <1/100), იშვიათი ( 1/10,000 to <1/1000), ძალიან იშვიათი (<1/10,000).

ცხრილი 3. პრეპარატის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც განვითარდა ალეს ენზა თი მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში II ფაზის ძირითადი კლინიკური კვლევების (NP28761, NP28673) და III ფაზის კვლევის BO28984 დროს .

გვერდითი მოვლენები (MedDRA)	ალეს ენზა		
	N = 253 (NP28761, NP28673) /N=152 (BO28984) #		
ორგანოთა სისტემა	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)	სიხშირის კატეგორია (ყველა ხარისხი)
<b>გასტრო-ინტესტინალური დარღვევები</b>			
ყაბზობა	36	0	ძალიან ხშირი
გულისრევა	22	<b>0.7#</b>	ძალიან ხშირი
ღიარვა	18	1.2	ძალიან ხშირი
ღებინება	13	0.4	ძალიან ხშირი
სტომატიტი <sup>#1</sup>	3.3#	0#	ხშირი

<b>წამლის ადმინისტრირების ზოგადი და ადგილობრივი დარღვევები</b>			
შეშუპება <sup>2</sup>	34	0.8	ძალიან ხშირი
<b>დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილების მხრივ</b>			
მიალგია <sup>3</sup>	31	1.2	ძალიან ხშირი
სისხლში კრეატინ ფოსფოკინაზას მომატება	13	3.6	ძალიან ხშირი
<b>დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ</b>			
გამონაყარი <sup>4</sup>	20	<b>0.7<sup>#</sup></b>	ძალიან ხშირი
ფოტომგრძობელობის რეაქციები	12	<b>0.7<sup>#</sup></b>	ძალიან ხშირი
<b>დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ</b>			
დისგევზია <sup>#5</sup>	3.3 <sup>#</sup>	0.7 <sup>#</sup>	ხშირი
<b>ჰეპატობილიარული დარღვევები</b>			
მომატებული ბილირუბინი <sup>6</sup>	21 <sup>#</sup>	3.3 <sup>#</sup>	ძალიან ხშირი
მომატებული AST	16	5.3 <sup>#</sup>	ძალიან ხშირი
მომატებული ALT	15 <sup>#</sup>	4.6 <sup>#</sup>	ძალიან ხშირი
პრეპარატით ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანება <sup>7</sup>	0.8	0.8	არახშირი
<b>დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ</b>			
ანემია <sup>8</sup>	20 <sup>#</sup>	4.6 <sup>#</sup>	ძალიან ხშირი
<b>დარღვევები თვალის მხრივ</b>			
შხედველობის დარღვევები <sup>9</sup>	12	0	ძალიან ხშირი
<b>კარდიოლოგიური დარღვევები</b>			
ბრადიკარდია <sup>10</sup>	11 <sup>#</sup>	0	ძალიან ხშირი
<b>კვლევები</b>			

<u>წონაში მომატება<sup>#</sup></u>	<u>9.9<sup>#</sup></u>	<u>0.7<sup>#</sup></u>	<u>ხშირი</u>
<b>დარღვევები თირკმლისა და საშარდე სისტემის მხრივ</b>			
სისხლში კრეატინინის მომატება	<u>7.9<sup>#</sup></u>	<u>1.3<sup>#*</sup></u>	ხშირი
<u>თირკმლის მძიმე დაზიანება<sup>#</sup></u>	<u>2.6<sup>#</sup></u>	<u>2.6<sup>#*</sup></u>	<u>ხშირი</u>
<b>რესპირატორული, თორაკარული და მედიასტინალური დარღვევები</b>			
ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება/პნევმონიტი	<u>1.3<sup>#</sup></u>	<u>0.4</u>	ხშირი

\* მოიცავს მე-5 ხარისის ერთ მოვლენას

<sup>#</sup> მოვლენა და/ან სიხშირე, რაც განვითარდა BO28984 ცდის დროს; N=152 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობდნენ ალექსენზით; NP28761, NP28673 კვლევების დროს განვითარებული მოვლენების და/ან სიხშირის ნარჩენი; N=253 პაციენტი, რომლებიც მკურნალობდნენ ალექსენზით

<sup>1</sup> მოიცავს სტომატიტს და პირის ღრუში წყლულების შემთხვევებს

<sup>2</sup> მოიცავს პერიფერიული შეშუპების, შეშუპების, გენერალიზებული შეშუპების, პერიორბიტალური შეშუპების შემთხვევებს

<sup>3</sup> მოიცავს მიალგიის და ძვალ-კუნთოვანი ტკივილის შემთხვევებს

<sup>4</sup> მოიცავს გამონაყარის, მაკულოპაპულარული გამონაყარის, აკნეს ფორმის დერმატიტის, ერითემის, გენერალიზებული გამონაყარის, პაპულარული გამონაყარის, ქავილიანი გამონაყარის და მაკულარული გამონაყარის შემთხვევებს

<sup>5</sup> მოიცავს დისგევზიის და ჰიპოგევზიის შემთხვევებს

<sup>6</sup> მოიცავს სისხლში ბილირუბინის მომატების, ჰიპერბილირუბინემიის და მომატებული კონიუგირებული ბილირუბინის შემთხვევებს

<sup>7</sup> მოიცავს 1 პაციენტს MedDRA-ს ტერმინით პრეპარატით ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანებით, აგრეთვე 1 პაციენტს მე-4 ხარისის მომატებული AST და ALT-ით, რომლებშიც ღვიძლის ბიოქსიით დადასტურდა პრეპარატით ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანება.

<sup>8</sup> მოიცავს ანემიისა და ჰემოგლობინის დაქვეითების შემთხვევებს

<sup>9</sup> მოიცავს მხედველობის დაზიანების, მხედველობის დარღვევის, მინისებრი სხეულის, მხედველობის სიმკვეთრის დაქვეითების, ასთენოპიის და დიპლოპიის შემთხვევებს

<sup>10</sup> მოიცავს ბრადიკარდიის და სინუსური ბრადიკარდიის შემთხვევებს

**დამატებითი ინფორმაცია პრეპარატის შერჩევითი კვლევითი მოვლენების შესახებ:**

ალექს ენზას უსაფრთხოების პროფილი ზოგადად ერთიდაიგივე იყო III ფაზის კლინიკური კვლევის (BO28984) და II ფაზის კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673); მიუხედავად ამისა, აღინიშნა ქვემოთ აღწერილი მნიშვნელოვანი განსხვავებები.

**ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება (ILD) / პნევმონიტი**

ალექს ენზათი მკურნალობისას პაციენტებში აღინიშნა ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება (ILD) / პნევმონიტი. II ფაზის კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673), ალექს ენზა თი ნამკურნალები 253-დან 1 პაციენტს (0.4%) ჰქონდა მე-3 ხარისხის ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადება (ILD), რამაც გამოიწვია ალექს ენზ ათი მკურნალობის მოხსნა. არც ერთი კლინიკური კვლევის დროს არ აღინიშნა ფილტვის ინტერსტიციალური დაავადების ფატალური შემთხვევები.

**ჰეპატოტოქსი ურობა**

II ფაზის კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673), 3/4 ხარისხის AST/ALT-ს მომატებების მქონე 2 პაციენტში ლვიძლის ბიოფსიით დადგინდა პრეპარატით ინდუცირებული ლვიძლის დაზიანება. AST და ALT მომატებული დონეების (16% და 14%) უარყოფითი რეაქციები აღინიშნა ალექს ენზა ს გამოყენებისას პაციენტებში II ფაზის კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673). ამ მოვლენათა უმრავლესობა იყო 1 და 2 ხარისხის ინტენსივობის, ხოლო 3 ხარისხის მოვლენები აღინიშნა პაციენტთა 2.8% და 3.2%-ში, შესაბამისად. მოვლენები, როგორც წესი, ვითარდებოდა მკურნალობის პირველ 3 თვეში, ჩვეულებრივ იყო ტრანზიტორული ხასიათის და გადიოდა ალექს ენზათი მკურნალობის დროებით შეწყვეტისას (აღინიშნა პაციენტთა 1.2% და 3.2%, შესაბამისად) ან დოზის შემცირებისას (1.6% და 0.8% შესაბამისად). პაციენტთა 1.2% და 1.6%-ში, AST და ALT-ს მომატებები, შესაბამისად, ინვერტა ალექს ენზათი მკურნალობის მოხსნ ას.

ბილირუბინის მომატება, როგორც უარყოფითი რეაქცია აღინიშნა იმ პაციენტთა 17%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ალექს ენზა თი II ფაზის კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673). მოვლენათა უმრავლესობა იყო 1 ან 2 ხარისხის ინტენსივობის; ხარისხი 3 აღინიშნა პაციენტთა 3.25-ში. მოვლენები, როგორც წესი, ვითარდებოდა მკურნალობის პირველ 3 თვეში, ჩვეულებრივ იყო ტრანზიტორული ხასიათის და გადიოდა ალექს ენზათი მკურნალობის დროებით შეწყვეტისას (პაციენტთა 4.7%) ან დოზის შემცირებისას (2.8%). 4 პაციენტში (1.6%) ბილირუბინის მომატებამ გამოიწვია ალექს ენზათი მკურნალობის მოხსნ ა.

ALT or AST-ს იმაჯდროული მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე მეტად ან სამჯერ მეტად და ბილირუბინის მომატება ნორმის ზედა ზღვარზე მეტად ან ორჯერ მეტად ტუტე ფოსფატაზას ნორმის ფარგლებში არსებობის ფონზე, კლინიკური კვლევების დროს აღინიშნა ალექს ენზას მიმღებ 1 პაციენტში.

**ბრადიკარდია**

ბრადიკარდიის შემთხვევები (7.9%) აღინიშნა იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ალექს ენზას გამოყენებით II ფაზის კლინიკური კვლევის დროს (NP28761, NP28673); ყველა შემთხვევა იყო 1 ან 2 ხარისხის ინტენსივობის. 221-დან 44 პაციენტში (20%), რომლებიც მკურნალობდნენ ალექს ენზათი, დოზის შემდეგ გულისცემის სიხშირის მაჩვენებელი იყო წუთში 50 დარტყმაზე ნაკლები.

*მძიმე მიაღვია და CPK მომატება*

მიაღვიის შემთხვევები (31%), მათ შორის მიაღვიური მოვლენები (25%) და ძვალ - კუნთოვანი ტკივილი (7.5%) აღინიშნა ალექს ენზათი მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში II ფაზის კლინიკური კვლევის დროს (NP28761, NP28673). ამ მოვლენების უმრავლესობა იყო 1 ან 2 ხარისხის და 3 პაციენტში (1.2%) - მე-3 ხარისხის. დოზის ცვლილებები ამ მოვლენების გამო საჭირო გახდა მხოლოდ 2 პაციენტის შემთხვევაში (0.8%). CPK-ს მომატება აღინიშნა 219 პაციენტიდან 41%-ში, რომელთა CPK-ს ლაბორატორიული მონაცემები ხელმისაწვდომი იყო II ფაზის ალექს ენზას კლინიკური კვლევის დროს (NP28761, NP28673). მე-3 ხარისხის CPK-ს მომატებები იყო 5.0%. მე-3 ხარისხის CPK-ს მომატებამდე საშუალო დრო იყო 14 დღე II ფაზის კლინიკური კვლევის დროს (NP28761, NP28673). მე-3 ხარისხის CPK-ს მომატებამდე საშუალო დრო იყო 27.5 დღე II ფაზის კლინიკური კვლევის დროს (BO28984). CPK-ს მომატებისას დოზის ცვლილება მოხდა პაციენტთა 4.0-ში.

*ლაბორატორიული დარღვევები*

ქვემოთ ცხრილში მოცემულია მკურნალობით გამოწვეული ლაბორატორიული დარღვევები იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ალექს ენზას გამოყენებით II ფაზის ძირითადი კლინიკური კვლევისას (NP28761, NP28673) და III ფაზის კვლევის BO28984. დროს.

**ცხრილი 4. ალექს ენზა თი მკურნალობით გამოწვეული ძირითადი ლაბორატორიული დარღვევები**

პარამეტრი	ალექტინიბი N = 250*/N=152 <sup>#</sup>	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3 4 (%) <sup>0</sup>
<b>ქიმიური</b>		
მომატებული კრეატინინი სისხლში **	38 <sup>#</sup>	3.4 <sup>#</sup>
მომატებული AST	53 <sup>*</sup>	6.2 <sup>#</sup>
მომატებული ALT	40 <sup>#</sup>	6.1 <sup>#</sup>
მომატებული კრეატინ ფოსფოკინაზა სისხლში	46 <sup>*</sup>	5.0 <sup>*</sup>
მომატებული ბილირუბინი სისხლში	53 <sup>#</sup>	5.5 <sup>#</sup>
<b>ჰემატოლოგიური</b>		
ჰემოგლობინის დაქვეითება	62 <sup>#</sup>	6.8 <sup>#</sup>

AST = ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა, ALT = ალანინ ამინოტრანსფერაზა

შენიშვნა: ლაბორატორიული დარღვევები ეფუძნებოდა NCI CTCAE-ს ნორმალურ დიაპაზონს.

\* სიხშირე, რაც გამოვლინდა NP28761 და NP28673 კვლევებისას, N = 219 კრეატინ ფოსფოკინაზას შემთხვევაში

\*\* მხოლოდ კრეატინინის მომატების მქონე პაციენტები ნორმის ზედა ზღვარის განმარტების საფუძველზე (CTC AE ხარისხების განსაზღვრა)

# სიხშირე, რომელიც აღინიშნა BO28984 ცდის დროს ; ანალიზიდან გამოირიცხნენ ის პაციენტები, რომლებშიც არ იყო დაფიქსირებული საბაზისო და/ან შემდგომი საბაზისო ლაბორატორიული შეფასებები; N=147 სისხლში კრეატინინი, ALT და ჰემოგლობინი; N=145 - AST; N=146 - სისხლში ბილირუბინი.

<sup>0</sup> არ აღინიშნა მე-5 ხარისხის ლაბორატორიული დარღვევები

## 2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

პოსტმარკეტინგულ პერიოდში ალექს ენზას გამოყენებისას აღინიშნა მომატებული ტუტე ფოსფატაზას უარყოფითი პრეპარატული რეაქცია. მომატებული ტუტე ფოსფატაზას შემთხვევები აღინიშნა ალექს ენზას კლინიკური კვლევების დროს (ალექსენზას მიმღებ პაციენტთა 7.5% II ფაზის ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს (NP28761, NP28673)).

## 2.7 ჭარბი დოზა

არ არსებობს ჭარბი დოზირების გამოცდილება კლინიკური კვლევების დროს NP28761, NP28673 და BO28984. ჭარბი დოზირებისას აუცილებელია პაციენტთა მკაცრი მეთვალყურეობა და დამხმარე თერაპია. არ არსებობს სპეციფიკური ანტიდოტი ალექს ენზას ჭარბი დოზის მიღებისას.

## 2.8 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ალექსენზის ეფექტები სხვა პრეპარატებზე

CYP სუბსტრატები

ინ ვიტრო კვლევები აჩვენებს, რომ არც ალექსენზი და არც მისი მთავარი აქტიური მეტაბოლიტი (M4) არ აინჰიბირებს CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ან CYP2D6-ს კლინიკურად მნიშვნელოვანი კონცენტრაციებისას. ალექსენზი და M4 ავლენენ CYP3A4-ის სუსტ დროზე დამოკიდებულ ინჰიბირებას. ინ ვიტრო, ალექსენზი ავლენს CYP3A4 და CYP2B6-ის სუსტ ინდუქციურ პოტენციალს კლინიკურ კონცენტრაციებში.

პრეპარატებს შორის კლინიკური ურთიერთქმედების კვლევამ ALK-დადებითი არანჭრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებში აჩვენა, რომ ალექსენზის მრავალჯერადი დოზები გავლენას არ ახდენს მიდაზოლამის - სენსიტიური CYP3A სუბსტრატის ექსპოზიციამზე. ამიტომ, დოზის კორექცია საჭირო არ არის იმავდროულად მიღებული CYP3A სუბსტრატებისთვის.

მიუხედავად იმისა, რომ ინ ვიტრო კვლევებით ალექტინიბი არის CYP2C8-ის ინჰიბიტორი, თეოლოგიური თარმაკოკინეტიკის მოდელირება აჩვენებს, რომ კლინიკურად მნიშვნელოვან კონცენტრაციებზე, ალექტინიბს არ აქვს იმავდროულად მიღებული CYP2C8 სუბსტრატების პლაზმური კონცენტრაციების მომატების პოტენციალი.

#### P-gp და BCRP სუბსტრატები

ინ ვიტრო, ალექტინიბი და M4 არის P-გლიკოპროტეინის (P-gp) და მკერდის კბოს რემისტენტობის პროტეინის (BCRP) ეფლუქსური ტრანსპორტერების ინჰიბიტორი. ამიტომ, ალექტინიბმა შეიძლება გაზარდოს იმავდროულად მიღებული P-gp ან BCRP ტრანსპორტერების პლაზმური კონცენტრაციები (მოსალოდნელი არ არის ექსპოზიციის მომატება 2-ჯერ მეტად). როდესაც ალექტინიბი მიიღება P-gp ან BCRP სუბსტრატებთან ერთად ვინრო თერაპიული ინდექსით (მაგ. დიგოქსინი, დაბიგარტანი, მეთოტრეფსატი), რეკომენდებულია შესაბამისი მონიტორინგი.

#### სხვა პრეპარატების ეფექტები ალექტინიბზე

ინ ვიტრო მონაცემების საფუძველზე, CYP3A4 არის პირველადი ფერმენტი, რომელიც ახდენს ალექტინიბისა და მისი მთავარი აქტიური მეტაბოლიტის M4-ის მეტაბოლიზმის მედიაციას, ხოლო CYP3A მონაწილეობს საერთო ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის 40-50%-ში. M4-მა აჩვენა ანალოგიური ინ ვიტრო პოტენცია და აქტივობა ალექტინიბზე ALK-ს საპირისპიროდ.

#### CYP3A ინდუქტორები

CYP3A-ს ძლიერი ინდუქტორის 600 მგ რითამპიციინის მრავალჯერადი დოზების დღეში ერთხელ მიღებისას 600 მგ ალექტინიბის ერთჯერად პერორალურ დოზასთან ერთად აღინიშნა ალექტინიბის და M4-ის კომბინირებული ექსპოზიცია (გეომეტრიული საშუალო შეფარდება რითამპიციინით/მის გარეშე [90% ნდობის ინტერვალი]:  $C_{max}$ : 0.96 [0.88 – 1.05],  $AUC_{inf}$ : 0.82 [0.74 – 0.90]). აქედან გამომდინარე, დოზის კორექცია საჭირო არ არის ალესენზა ს CYP3A ინდუქტორებთან ერთად მიღებისას.

#### CYP3A ინჰიბიტორები

CYP3A-ს ძლიერი ინჰიბიტორის 400 მგ პოსაკონაზოლის მრავალჯერადი დოზების დღეში ორჯერ იმავდროული მიღებისას 300 მგ ალექტინიბის ერთჯერად პერორალურ დოზასთან აღინიშნა ალექტინიბის და M4-ის კომბინირებული ექსპოზიცია (გეომეტრიული საშუალო შეფარდება რითამპიციინით/მის გარეშე [90% ნდობის ინტერვალი]:  $C_{max}$ : 0.93 [0.81 – 1.08],



AUC<sub>inf</sub>: 1.36 [1.24 – 1.49]). აქედან გამომდინარე, დოზის კორექცია საჭირო არ არის ალესენზა ს CYP3A ინჰიბიტორებთან ერთად მიღებისას

პრეპარატები, რომლებიც ზრდიან კუჭის pH-ს

მიუხედავად იმისა, რომ ალექტინების წყალში ხსნადობა ინ ვიტრო დამოკიდებულია pH-ზე, დღეში ორჯერ 40 მგ ესომეპრაზოლით - პროტონის საქაჩი ინჰიბიტორით პრეპარატებს შორის ურთიერთქმედების კლინიკური კვლევისას არ გამოვლენილა კლინიკურად მნიშვნელოვანი რაიმე მოქმედება ალექტინებისა და M4-ის კომბინირებულ ექსპოზიციაზე. ამიტომ, დოზის კორექცია საჭირო არ არის, როდესაც ალექს ენზა მიიღება პროტონის საქაჩი ინჰიბიტორებთან სხვა იმ პრეპარატებთან ერთად, რომლებიც ზრდიან კუჭის pH-ს (მაგ. H2 რეცეპტორის ანტაგონისტები ან ანტაციდები).

ტრანსპორტერების ეფექტები ალექტინების დისპოზიციაზე

ინ ვიტრო მონაცემების მიხედვით, ალექტინები არ არის P-გპ-ის სუბსტრატი, ალექტინები და M4 არ არიან BCRP ან ორგანული ანიონ-გადამტანი პოლიპეპტიდის (OATP) 1B1/B3 სუბსტრატები. ამის საპირისპიროდ, M4 არის P-გპ-ის სუბსტრატი. ალექტინები აინჰიბირებს P-გპ-ს და ამიტომ, მოსალოდნელი არ არის, რომ P-გპ ინჰიბიტორების იმავდროულად მიღებამ იქონიოს რაიმე მოქმედება M4-ის ექსპოზიციაზე.

### **3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები**

#### **3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები**

##### **3.1.1 მოქმედების მექანიზმი**

ალექტინები არის მაღალ სელექციური და ძლიერი ALK და RET თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი. არაკლინიკური კვლევებისას ALK თიროზინ კინაზას აქტივობის ინჰიბირებამ გამოიწვია ქვედა სასიგნალო გზების ბლოკადა, მათ შორის STAT 3 და PI3K/AKT და სიმსივნის უჯრედების სიკვდილი (აპოპტოზი).

ალექტინებმა ინ ვიტრო და ინ ვივო გამოიწვია აქტივობა ALK ფერმენტის მუტანტური ფორმების წინააღმდეგ, მათ შორის იმ მუტაციებისა, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან კრიზოტინის მიმართ რეზისტენტობაზე. ალექტინების ძირითადმა მეტაბოლიტმა (M4) გამოავლინა ანალოგიური ინ ვიტრო პოტენცია და აქტივობა.

არაკლინიკური მონაცემების საფუძველზე, ალექტინები არ არის p-გლიკოპროტეინის (P-გპ) ან მკერდის კიბოს რეზისტენტობის პროტეინის (BCRP)

სუბსტრატი, ორივე მათგანი არის ეფლუქსური ტრანსპორტერი თავის ტვინის სისხლის ბარიერში და შესაბამისად, შეუძლია განაწილდეს და შენარჩუნდეს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. ალექტინიზმა გამოიწვია სიმსივნის რეგრესია არაკლინიკურ თავის ქსენო გრაფტულ მოდელებში, მათ შორის სიმსივნის სანინალმდეგო აქტივობა თავის ტვინში და პროლონგირებული გადარჩენა ინტრაკრანიალური სიმსივნის ცხოველურ მოდელებში.

### 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

#### ALK-დადებითი არანვრილუტრედოვანი ფილტვის კიბო

*მანამდე კრიზოტინიზით წინასწარ ნამკურნალები პაციენტები*

ალეც ენზას უსაფრთხოება და ეფექტურობა ALK-დადებითი არანვრილუტრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებიც მანამდე მკურნალობდნენ კრიზოტინიზით, შესწავლილ იქნა I/II ფაზის კლინიკური კვლევების დროს (NP28761 და NP28673).

NP28761 კვლევა იყო I/II ფაზის ერთჯგუფიანი, მულტიცენტრული, რომელიც ჩატარდა ALK-დადებითი ადგილობრივად გავრცელებული არანვრილუტრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებიც მანამდე აღინიშნა დაავადების პროგრესირება კრიზოტინიზით მკურნალობისას. კრიზოტინიზის გარდა, პაციენტებს შესაძლოა მანამდე ჩაუტარდათ ქიმიოთერაპია. სულ 87 პაციენტი იყო ჩართული კვლევის II ფაზის ნაწილში და იღებდნენ ალეც ენზას პერორალურად, დღეში ორჯერ რეკომენდებული 600 მგ დოზით.

პირველადი საბოლოო სამიზნე იყო ალეც ენზას ეფექტურობის შეფასება ობიექტური პასუხის სიხშირით (ORR) ცენტრალური დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტის შეფასების მიხედვით, სოლიდური სიმსივნეების პასუხის შეფასების კრიტერიუმის გამოყენებით (RECIST) ვერსია 1.1.

პაციენტთა დემოგრაფიული მონაცემები შეესაბამებოდა არანვრილუტრედოვანი ფილტვის კიბოს ALK-დადებითი პოპულაციის ას. კვლევის საერთო პოპულაციის დემოგრაფიული მახასიათებლები იყო - 84% კავკასიელები, 8% აზიელები, 55% ქალები და საშუალო ასაკი 54 წელი. პაციენტთა უმრავლესობა ანამნეზით იყო არამწვევლი (62%). ECOG-ის (აღმოსავლეთის კოოპერაციული ონკოლოგიის ჯგუფი) სტატუსი საბაზისოდ იყო 0 ან 1 პაციენტთა 91%-ში და - 2 პაციენტთა 9%-ში. კვლევაში ჩართვის მომენტისთვის, პაციენტთა 99%-ს ჰქონდა IV სტადიის დაავადება, 60%-ს - ტვინის მეტასტაზური დაზიანება და პაციენტთა 94%-ში სიმსივნეები კლასიფიცირებული იყო, როგორც ადენოკარცინომა. კვლევაში ჩართულ პაციენტთა შორის, 26%-ში მანამდე აღინიშნებოდა პროგრესირება კრიზოტინიზით მკურნალობაზე მხოლოდ და 74%-ში აღინიშნებოდა პროგრესირება კრიზოტინიზით და ქიმიოთერაპიით მკურნალობაზე.

**ცხრილი 5 ეფექტურობის მონაცემები NP28761 კვლევიდან**

	<b>NP28761 ალექტინი 600 მგ დღეში ორჯერ N = 87</b>
<b>შემდგომი პერიოდის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)</b>	17 (1 – 29)
<b>პირველადი ეფექტურობის პარამეტრები</b>	
ORR (IRC) RE პოპულაციაში მოპასუხეთა N (%) [95% CI]	N = 67 <sup>a</sup> 35 (52.2%) [39.7%, 64.6%]
<b>მეორადი ეფექტურ ობის პარამეტრები</b>	
DOR (IRC) პაციენტთა რაოდენობა N (%) მოვლენებით საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები) [95% CI]	N = 35 20 (57.1%) 14.9 [6.9, NE]
PFS (IRC) პაციენტთა რაოდენობა N (%) მოვლენებით საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები) [95% CI]	N = 87 58 (66.7%) 8.2 [6.3, 12.6]
<b>დიაგნოსტიკური ეფექტურ ობის პარამეტრები</b>	
DCR (IRC) RE პოპულაციაში <sup>b</sup> CR + PR + SD <sup>c</sup> [95% CI]	N = 67 <sup>a</sup> 53 (79.1%) [67.4%, 88.1%]

CI = სარწმუნო ბის ინტერვალი; DOR = პასუხის ხანგრძლივობა; DCR = დაავადების კონტროლის სიხშირე; IRC = დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტი; NE = არაშეფასებადი; ORR = ობიექტური პასუხის სიხშირე; PFS = გადარჩენა პროგრესიის გარეშე; RE = შეფასებადი პასუხი

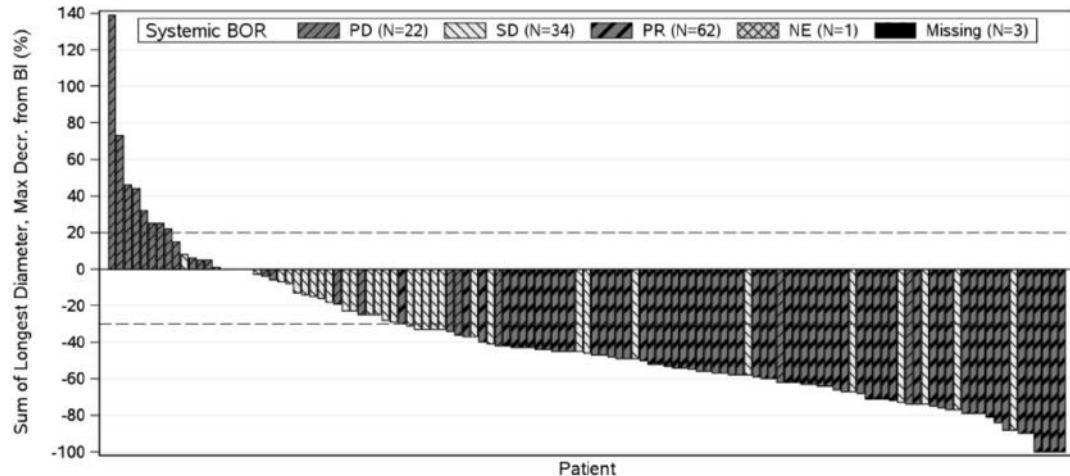
<sup>a</sup> 20 პაციენტს არ ჰქონდა გაზომვადი დაავადება საბაზისო ეტაპზე IRC-ის მიხედვით და ისინი არ შევიდნენ IRC პასუხის შეფასებად პოპულაციაში

<sup>b</sup> ექსპლორატორული ანალიზი განსაზღვრულია მონაცემთა ბაზის ჩაკეტვის შემდეგ

<sup>c</sup> DCR გამოთვლილი მათ შორის ყველა იმ პაციენტში, რომლებშიც მიღწეული იყო SD-ს საუკეთესო საერთო პასუხი (BOR) (მინიმალური ხანგრძლივობა 5 კვირა IRC ქარტიის მიხედვით)

როგორც ნაჩვენებია კასკადურ ნახაზზე სურათში 1, პაციენტთა უმრავლესობაში აღინიშნა სიმსივნის შემცირება, რაც შეფასებულია დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტის (IRC) მიერ RECIST 1.1 მიხედვით.

**სურათი 1 კასკადური ნახაზი - ყველაზე გრძელი დიამეტრის მქონე სამიზნე დაზიანებების საუკეთესო ცვლილება საბაზისო მაჩვენებლიდან, დაჩრდილული საუკეთესო საერთო პასუხით (IRC) NP28761 კვლევიდან**



BOR = საუკეთესო საერთო პასუხი; PD = პროგრესირებადი დაავადება; SD = სტაბილური დაავადება; PR = ნაწილობრივი პასუხი; NE = არაშეფასებადი

**ცხოვრების ხარისხი (QoL)**

განაღიზებული ცხოვრების ხარისხის კრიტერიუმებიდან (QLQ-C30 and QLQ-LC13) კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებები (საბაზისო მაჩვენებლიდან ცვლილება  $\geq 10$  პუნქტით) აღინიშნა გლობალური ჯანმრთელობის სტატუსის,

ემოციური ფუნქციონირების, სოციალური ფუნქციონირების, დაღლილობის და ტკივილის ქვეშეკლებზე.

NP28673 კვლევა იყო I/II ფაზის, საერთაშორისო, მულტიცენტრული, რომელიც ჩატარდა ALK-დადებითი გავრცელებული არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც მანამდე აღინიშნა დაავადების პროგრესირება კრიზოტინიზზე. კრიზოტინიზის გარდა, პაციენტებს შესაძლოა ჩატარებული ჰქონდათ ქიმიოთერაპია. კვლევის მეორე ნაწილში ჩართული იყო 138 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ ალესენზას პერორალურად, დღეში ორჯერ რეკომენდებული 600 მგ დოზით.

კვლევის პირველადი სამიზნე იყო ალესენზას ეფექტურობის შეფასება ORR-ით, IRC-ის ცენტრალური შეფასების მიხედვით, RECIST 1.1 გამოყენებით საერთო პოპულაციაში (რომლებსაც მანამდე ჩაუტარდათ და არ ჩაუტარდათ ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპიული მკურნალობები). კიდევ ერთი მთავარი მიზანი იყო ORR შეფასება IRC-ის ცენტრალური შეფასების მიხედვით, RECIST 1.1 გამოყენებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე ჩატარებული ჰქონდათ ციტოტოქსიკური ქიმიოთერაპია.

პაციენტთა დემოგრაფიული მონაცემები შეესაბამებოდა არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს ALK-დადებითი პოპულაციას. კვლევის საერთო პოპულაციის დემოგრაფიული მახასიათებლები იყო - 67% კავკასიელები, 26% აზიელები, 56% ქალები და საშუალო ასაკი 52 წელი. პაციენტთა უმრავლესობა ანამნეზით იყო არამწვევლი (70%). ECOG-ის (აღმოსავლეთის კოოპერაციული ონკოლოგიის ჯგუფი) სტატუსი საბაზისოდ იყო 0 ან 1 პაციენტთა 91%-ში და 2 პაციენტთა 9%-ში. კვლევაში ჩართვის მომენტისთვის, პაციენტთა 99%-ს ჰქონდა IV სტადიის დაავადება, 60%-ს - თავის ტვინის მეტასტაზური დაზიანება და პაციენტთა 96%-ში სიმსივნეები კლასიფიცირებული იყო, როგორც ადენოკარცინომა. კვლევაში ჩართულ პაციენტთა შორის, 20%-ში მანამდე აღინიშნებოდა პროგრესირება კრიზოტინიზით მკურნალობაზე მხოლოდ და 80%-ში აღინიშნებოდა პროგრესირება კრიზოტინიზით და ქიმიოთერაპიით მკურნალობაზე.

**ცხრილი 6. ეფექტურ ობის მონაცემები NP28673 კვლევებიდან**

	<b>NP28673 ალექტინიბი 600 მგ დღეში ორჯერ N = 138</b>
<b>შემდგომი პერიოდის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)</b>	21 (1 – 30)
<b>პირველადი ეფექტურ ობის პარამეტრები</b>	
ORR (IRC) RE პოპულაციაში მოპასუხეთა N (%) [95% CI]	N = 122 <sup>a</sup> 62 (50.8%) [41.6%, 60.0%]
ORR (IRC) იმ პაციენტებში, რომლებიც მანამდე მკურნალობდნენ ქიმიოთერაპიით მოპასუხეთა N (%) [95% CI]	N = 96 43 (44.8%) [34.6%, 55.3%]
<b>მეორადი ეფექტურ ობის პარამეტრები</b>	
DOR (IRC) პაციენტთა რაოდენობა N (%) მოვლენებით საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები) [95% CI]	N = 62 36 (58.1%) 15.2 [11.2, 24.9]
PFS (IRC) პაციენტთა რაოდენობა N (%) მოვლენებით საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები) [95% CI]	N = 138 98 (71.0%) 8.9 [5.6, 12.8]
<b>დიაგნოსტიკური ეფექტურ ობის</b>	

პარამეტრები	
DCR (IRC) RE პოპულაციაში <sup>b</sup> CR + PR + SD <sup>c</sup> [95% CI]	N = 122 <sup>a</sup> 96 (78.7%) [70.4%, 85.6%]

CI = სარწმუნოეობის ინტერვალი; DOR = პასუხის ხანგრძლივობა; DCR = დაავადების კონტროლის სიხშირე; IRC = დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტი; NE = არაშეფასებადი; ORR = ობიექტური პასუხის სიხშირე; PFS = გადარჩენა პროგრესიის გარეშე; RE = შეფასებადი პასუხი

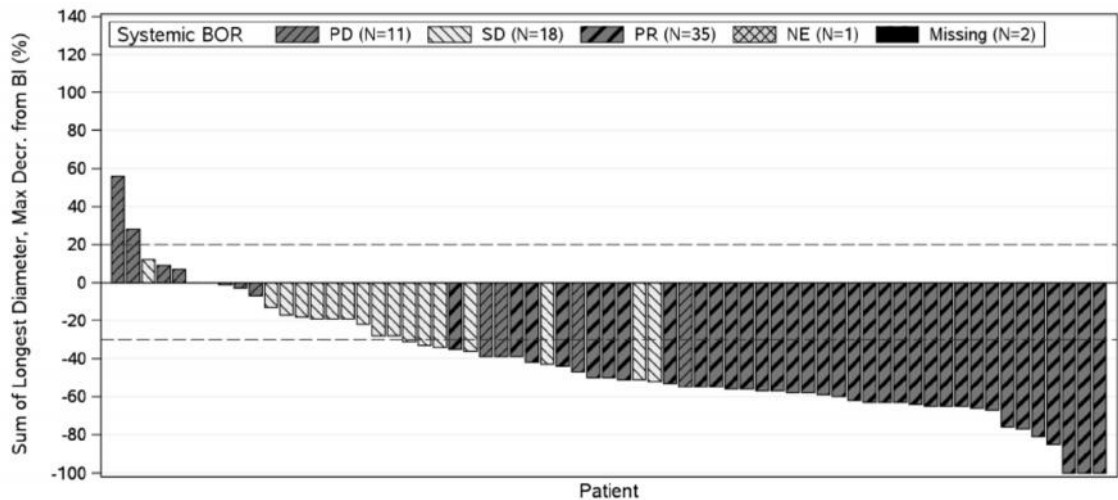
<sup>a</sup> 16 პაციენტს არ ჰქონდა გამოვლილი დაავადება საბაზისო ეტაპზე IRC-ის მიხედვით და ისინი არ შევიდნენ IRC პასუხის შეფასებად პოპულაციაში

<sup>b</sup> ექსპლორატორული ანალიზი განსაზღვრულია მონაცემთა ბაზის ჩაკეტვის შემდეგ

<sup>c</sup> DCR გამოთვლილი მათ შორის ყველა იმ პაციენტში, რომლებშიც მიღწეული იყო SD-ს საუკეთესო საერთო პასუხი (BOR) (მინიმალური ხანგრძლივობა 5 კვირა IRC ქარტიის მიხედვით)

როგორც მე-2 სურათზე გამოსახულ კასკადურ ნახაზში ჩანს, პაციენტთა უმრავლესობაში აღინიშნა მათი განსაზღვრული სამიზნე დარღვევებიდან სიმსივნის შემცირება, რაც შეფასებულია IRC-ის მიერ, RECIST 1.1.-ის მიხედვით.

სურათი 2 კასკადური ნახაზი - ყველაზე გრძელი დიამეტრის მქონე სამიზნე დაზიანებების საუკეთესო ცვლილება საბაზისო მაჩვენებლიდან, დაჩრდილული საუკეთესო საერთო პასუხით (IRC) NP28673 კვლევიდან



BOR = საუკეთესო საერთო პასუხი; PD = პროგრესიული დაავადება; SD = სტაბილური დაავადება; PR = ნაწილობრივი პასუხი; NE = არაშეფასებადი.

საბაზისოდ გამოვლილი იქნა დარღვევების მქონე თაზა II NP28761 და NP28673 ჩართულ პაციენტებში RECIST (IRC)-ის საფუძველზე ჩატარებული ცენტრალური



ნერვული სისტემის (ცნს) საბოლოო წერტილების კომბინირებული ანალიზის შესახებ ინფორმაცია წარმოდგენილია ცხრილში ქვემოთ.

**ცხრილი 7 . ცნს საბოლოო წერტილების გაერთიანებული ანალიზის შედეგები NP28761 და NP28673 კვლევებიდან**

ცნს პარამეტრები (NP28761 and NP28673)	ალექტინი 600 მგ დღეში ორჯერ
პაციენტები გაზომვადი ცნს დარღვევებით საბაზისოდ	N = 50
ცნს ORR (IRC)	32 (64.0%)
მოპასუხეები (%)	[49.2%, 77.1%]
[95% CI]	11 (22.0%)
სრული პასუხი	21 (42.0%)
ნაწილობრივი პასუხი	45 (90.0%)
ცნს DCR (IRC)	[78.2%, 96.7%]
CR + PR + SD <sup>a</sup>	N = 32
[95% CI]	18 (56.3%)
ცნს DOR (IRC)	11.1
	[7.6; NE]
პაციენტთა რაოდენობა მოვლენებით (%)	
საშუალო (თვეები)	
[95% CI]	

CI = სარწმუნოების ინტერვალი; CR= სრული პასუხი; DCR = დაავადების კონტროლის სიხშირე; DOR = პასუხის ხანგრძლივობა; IRC = დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტი; NE = არაშეფასებადი; ORR = ობიექტური პასუხის სიხშირე; PR = ნაწილობრივი პასუხი; SD = სტაბილური დაავადება.

<sup>a</sup> DCR გამოთვლილი მათ შორის ყველა იმ პაციენტში, რომლებშიც მიღწეული იყო SD-ს საუკეთესო საერთო პასუხი (BOR) (მინიმალური ხანგრძლივობა 5 კვირა IRC ქარტიის მიხედვით)

NP28761 და NP28673 II ფაზაში ჩართული საბაზისოდ გაზომვადი და/ან არაგაზომვადი ცნს დარღვევების მქონე 136 პაციენტში, ცნს სრული პასუხის სიხშირე იყო 28.7%. ცნს ნაწილობრივი პასუხის დადგენა შეუძლებელია არაგაზომვადი ცნს დარღვევების დროს RECIST-ის მიხედვით. ცნს დაავადების კონტროლის სიხშირე იყო 86.0% (95% CI [79.1, 91.4]).

**3.1.3 იმუნოგენურობა**

არ გამოიყენება.

### 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ალექტინიბისა და მისი მთავარი მეტაბოლიტის (M4) ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები შესწავლილ იქნა ALK-დადებითი არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებსა და ჯანმრთელ სუბიექტებში. ალექტინიბის საშუალო გეომეტრიული (ვარიაციის კოეფიციენტის %) მყარი მდგომარეობის  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  and  $AUC_{0-12h}$  იყო დაახლოებით 665/ნგ/მლ (44.3%), 572 ნგ/მლ (47.8%) და 7430 ნგ\*სთ/მლ (45.7%), შესაბამისად. M4-ის საშუალო გეომეტრიული მყარი მდგომარეობის  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  and  $AUC_{0-12h}$  იყო დაახლოებით 246 ნგ/მლ (45.4%), 222 ნგ/მლ (46.6%) and 2810 ნგ\*სთ/მლ (45.9%), შესაბამისად.

#### 3.2.1 აბსორბცია

ALK-დადებითი არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებში ნაჭამზე დღეში ორჯერ 600 მგ დოზის პერორალურად მიღების შემდეგ ალექტინიბი სწრაფად შეიწოვებოდა და აღწევდა  $T_{max}$  დაახლოებით 4-6 საათში.

ალექტინიბის მყარი მდგომარეობა მიიღწევა მე-7 დღისთვის დღეში ორჯერ 600 მგ დოზის უწყვეტად მიღებისას და მას შემდეგ რჩება სტაბილური. აკუმულაციის საშუალო გეომეტრიული შეფარდება არის 5.6, რაც გამოთვლილ იქნა დღეში ორჯერ 600 მგ რეჟიმისთვის პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზისას. პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი აჩვენებს ალექტინიბის დოზის პროპორციულობას ნაჭამზე 300-900 მგ-ს დიაპაზონში დოზებზე.

ალექტინიბის აბსოლუტური ბიომელონადობა ნაჭამზე შეადგინდა 36.9% (90% CI: 33.9%, 40.3%) ჯანმრთელ სუბიექტებში.

600 მგ დოზის ერთჯერადად პერორალურად მიღების შემდეგ მაღალკვანძიან, მაღალკალორიულ საკვებთან ერთად, ექსპოზიცია იზრდებოდა 3-გზის უზომოდ მიღებასთან შედარებით (კომბინირებული ალექტინიბის და M4-ის გეომეტრიული საშუალო შეფარდება [90% CI]:  $C_{max}$ : 3.31 [2.79–3.93],  $AUC_{inf}$ : 3.11 [2.73–3.55]).

#### 3.2.2 განაწილება

ალექტინიბის და მისი მთავარი მეტაბოლიტის M4-ს შეკავშირება ადამიანის პლაზმურ ცილებთან მაღალია (>99%), განურჩევლად პრეპარატის კონცენტრაციისა. ალექტინიბის და M4-ის საშუალო ინ ვიტრო ადამიანის სისხლი-პლაზმის კონცენტრაციის შეფარდებებია 2.64 და 2.50, შესაბამისად, კლინიკურად მნიშვნელოვანი კონცენტრაციებისას.

მყარ მდგომარეობაში ( $V_{ss}$ ) ალექტინიბის განაწილების საშუალო გეომეტრიული მოცულობა ვენა ში შეყვანის შემდეგ იყო 475 ლ, რაც მიუთითებს ქსოვილებში ფართო განაწილებაზე.

#### 3.2.3 მეტაბოლიზმი

ინ ვიტრო მეტაბოლიზმის კვლევები აჩვენებს, რომ CYP3A4 არის ძირითადი CYP იზოფერმენტი, რომელიც განაპირობებს ალექტინიბისა და მისი მთავარი მეტაბოლიტის M4-ის მეტაბოლიზმს და მიჩნეულია, რომ ის ახდენს ალექტინიბის 40-50%-ის მეტაბოლიზმს ადამიანის ჰეპატოციტებში. ადამიანის მასის ბალანსის

კვლევიდან მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ალექტინიბი და M4 იყვნენ მთავარი მაცირკულირებელი მოიეტები პლაზმაში და ალექტინიბი და M4 ერთად შეადგენდნენ პლაზმაში საერთო რადიოაქტივობის დაახლოებით 76%-ს. მყარ მდგომარეობაში მეტაბოლიტის/მთავარი პრეპარატის საშუალო გეომეტრიული შეფარდება იყო 0.399.

### 3.2.4 ელიმინაცია

ჯანმრთელ სუბიექტებში <sup>14</sup>C-მონიშნული ალექტინიბის ერთჯერადი დოზის პერორალურად მიღების შემდეგ რადიოაქტივობის უმეტესობა ექსკრეტირდებოდა განავალში (საშუალოდ აღდგენილი რაოდენობა 97.8%, 95.6%-100% დიაპაზონში), ხოლო მინიმალური რაოდენობა ექსკრეტირდებოდა შარდში (საშუალო აღდგენილი რაოდენობა 0.46%, დიაპაზონი 0.30% 0.60%). განავალში დოზის 84% და 5.8% ექსკრეტირდებოდა შესაბამისად უცვლელი ალექტინიბის ან M4-ის სახით.

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის საფუძველზე, ალექტინიბის აშკარა კლირენსი იყო 81.9 ლ/სთ. ალექტინიბის ინდივიდუალური ნახევარგამოყოფის პერიოდის საშუალო გეომეტრიული კოეფიციენტი იყო 32.5 საათი. M4-ის შესაბამისი მნიშვნელობები იყო 217 ლ/სთ და 30.7 საათი, შესაბამისად.

### 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში

#### პედიატრიული პოპულაცია

მოცემულ პოპულაციაში ალექტინიბის ენზას ფარმაკოკინეტიკის შესასწავლად კვლევები არ ჩატარებულა.

#### ხანდაზმულთა პოპულაცია

ასაკი გავლენას არ ახდენს ალექტინიბის ენზას ექსპოზიციაზე.

#### თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

ალექტინიბის და აქტიური მეტაბოლიტის M4-ის უმნიშვნელო რაოდენობები ექსკრეტირდება შარდში (დოზის <0.2%). თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის დარღვევის მქონე პაციენტებისგან მიღებული მონაცემები აჩვენებს, რომ ალექტინიბის ფარმაკოკინეტიკაზე მნიშვნელოვანი ზემოქმედება არ აღინიშნება თირკმლის ფუნქციის დარღვევისას. ოფიციალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევა ჩატარებული არ არის და მოპოვებული არ არის პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში. თუმცა, იმის გამო, რომ ალექტინიბის ელიმინაცია თირკმლებით მცირეა, დოზის კორექცია საჭირო არ არის თირკმლის ფუნქციის დარღვევისას.

### ლვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ვინაიდან ა ლე ქტინიბის ელიმინაცია უპირატესად ხდება ლვიძლში მეტაბოლიზმის გზით, ლვიძლის ფუნქციის დარღვევამ შეიძლება გაზარდოს ალექტინიბის და/ან მისი მთავარი მეტაბოლიტის M4-ის პლაზმური კონცენტრაციები. პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის საფუძველზე, ალექტინიბის და M4-ს ფესპოზიციის ერთიდაიგივე იყო ლვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევის (საბაზისო საერთო ბილირუბინი ნორმის ზედა ზღვარზე ნაკლები ან თანაბარი და საბაზისო AST ნორმის ზედა ზღვარზე მეტი ან საბაზისო საერთო ბილირუბინი ნორმის ზედა ზღვარზე 1.0-1.5-ჯერ მეტი და ნებისმიერი საბაზისო AST) და ლვიძლის ნორმალური ფუნქციის დროს (საერთო ბილირუბინი ნორმის ზედა ზღვარზე ნაკლები ან თანაბარი და AST ნორმის ზედა ზღვარზე ნაკლები ან თანაბარი). ამიტომ, დოზის კორექცია საჭირო არ არის ლვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევისას.

**ოფიციალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევა ჩატარებული არ არის და მოპოვებული არ არის პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში.**

### არაკლინიკური უსაფრთხოება

#### 3.2.6 კარცინოგენურობა

ალეც ენზას კარცინოგენური პოტენციალის დადგენის მიზნით კარცე გენურობის კვლევები ჩატარებული არ არის.

#### 3.2.7 გენოტოქსი ურობა

ალექტინიბი მუტაგენური არ იყო ინ ვიტრო ბაქტერიული რევერსული მუტაციების (Ames) ანალიზში, მაგრამ იწვევდა რაოდენობრივი აბერაციების მცირედ მომატებას ინ ვიტრო ციტოგენურ ანალიზში ზაზუნას ფილტვის უჯრედების გამოყენებით მეტაბოლური აქტივაციით და მიკრობირთვებს ვირთხის ძვლის ტვინის მიკრობირთვულ ტესტში. მიკრობირთვული ინდუქციის მექანიზმი იყო ანომალური ქრომოსომის სეგრეგაცია (ანეუგენურობა) და არა კლასტოგენური ეფექტი ქრომოსომებზე.

#### 3.2.8 ფერტილურობის დარღვევა

ალეც ენზას მოქმედების შესაფასებლად ფერტილურობის კვლევები ცხოველებში ჩატარებული არ არის. ვირთხებსა და მაიმუნებში ჩატარებული ზოგადი ტოქსიკოლოგიური კვლევებისას, რომლის დროსაც გამოიყენებოდა AUC-ით გაზომილი ადამიანისთვის რეკომენდებული დოზაში ორჯერ 600 მგ დოზის თანაბარი ან ამგვარ დოზაზე შესაბამისად 2.6 და 0.5-ჯერ მეტი დოზები, არ გამოვლენილა უარყოფითი ეფექტები მამრი და მდედრი ცხოველების რეპროდუქციულ ორგანოებზე.

### 3.2.9 რეპროდუქციული ტოქსი ურობა

ცხოველებში ჩატარებული კვლევებისას, დედის მიერ ადამიანისთვის რეკომენდებული 600 მგ დღეში ორჯერ დოზაზე (AUC-ის საფუძველზე) 2.7-ჯერ მეტი ალექტინიბის დოზის გამოყენებამ გამოიწვია ემბრიოფეტალური დანაკარგი (მუცლის მოშლა) ორსულ კურდღლებში. იგივე დოზა მიეცათ ორსულ ვირთხებს, რამაც გამოიწვია ნაყოფის მცირე ზომა ძვლების განვითარების შეფერხებითა და ორგანოების მცირე ანომალიებით.

### 3.2.10 სხვა

ალექტინიბი ახდენს 200-400 ნმ ულტრაიის ფერი სინათლის აბსორბციას და მან გამოავლინა ფოტოტოქსიკური პოტენციალი ინ ვიტრო ფოტოუსათრთხობების ტესტის დროს კულტივირებული თაგვების ფიბრობლასტებში ულტრაიის ფერი დასხივების შემდეგ.

ვირთხებსა და მაიმუნებში კლინიკურად მნიშვნელოვან ექსპოზიციებზე განმეორებითი დოზების ტოქსიკოლოგიური კვლევები მოიცავდა, მაგრამ არ შემოიფარგლებოდა სამიზნე ორგანოებით - ერთროიდეული სისტემით, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით და ჰეპატობილიარული სისტემით.

ერთროციტების მორფოლოგიის დარღვევა აღინიშნა AUC-ით გაზომილი ადამიანისთვის რეკომენდებული დოზის თანაბარი და 10-60%-ით მაღალი ექსპოზიციებისას. პროლიფერაციული ზონის გადიდება ორივე სახეობის კუჭ-ნაწლავის ლორწოში აღინიშნა AUC-ით გაზომილი ადამიანისთვის რეკომენდებული დოზის თანაბარი და 20-120%-ით მაღალი ექსპოზიციებისას. მომატებული ღვიძლისმიერი ტუტე ფოსფატაზა (ALP) და პირდაპირი ბილირუბინი, აგრეთვე ნაღვლის სადინრის ეპითელიუმის ვაკუოლიზაცია/დეგენერაცია/ნეკროზი და ჰეპატოციტების გადიდება/ფოკალური ნეკროზი აღინიშნა ვირთხებსა და/ან მაიმუნებში AUC-ით გაზომილი ადამიანისთვის რეკომენდებული დოზის თანაბარი და 20-30%-ით მაღალი ექსპოზიციებისას.

მსუბუქი ჰიპერტენზიული ეფექტი აღინიშნა მაიმუნებში კლინიკურად მნიშვნელოვან ექსპოზიციებზე.

ალექტინიბი აღწევს ვირთხების თავის ტვინ-სისხლის ბარიერში და ნარჩუნდება ტვინის ქსოვილებში ცნს-პლაზმა რადიო-კონცენტრაციის შეფარდებით 0.9-1.5-მდე 24 საათში დოზის მიღების შემდეგ.

## 4. ფარმაცევტული მონაცემები

### 4.1 შენახვა

*შენახვის ვადა:* ადგილობრივი რეგისტრაციის მიხედვით.

*შენახვა:* ადგილობრივი რეგისტრაციის მიხედვით.

კონტეინერი შეინახეთ მჭიდროდ დახურულ მდგომარეობაში, სინათლისა და ნესტისაგან დაცულ ადგილას.

ეს პრეპარატი არ გამოიყენოთ შეფუთვაზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

### 4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, მოხმარებისა და განადგურების შესახებ

*გამოყენებელი/ვადავასული პრეპარატების განადგურება*

ფარმაცევტული საშუალებების გარემოში გადაყრა მაქსიმალურად უნდა შემცირდეს. არ შეიძლება პრეპარატების გადაყრა საკანალიზაციო სისტემაში და მოერიდეთ მათ გადაყრას საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. გამოიყენეთ დადგენილი „შემავროვებელი სისტემები“, თუ ასეთი რამ არსებობს თქვენს ლოკაციაზე.

### 4.3 შეფუთვა

კაფსულები 150 მგ

224

პრეპარატი: შეინახეთ ბავშვებისაგან მიუწვდომელ ადგილას
--

განახლებულია 2017 წლის ივლისის მდგომარეობით

დამზადებულია კომპანიისთვის F. Hoffmann-La Roche Ltd, ბაზელი, შვეიცარია  
Excella GmbH & Co.KG-ს მიერ, ფოიხტი, გერმანია