

გამოყენების ინსტრუქციის ძირითადი საკითხები  
ეს საკითხები არ მოიცავს სრულად იმ ინფორმაციას, რომელიც საჭიროა ალევენზას უსაფრთხოდ  
და ეფექტურად გამოყენებისათვის. იხ. სრული გამოყენების ინსტრუქცია ალევენზასათვის.

ალევენზა® (ალექტინიბი) კაფსულები, პერორალური გამოყენებისათვის  
საწყისი U.S. დამტკიცება: 2015

#### ძირითადი უახლესი ცვლილებები

ჩვენებები და გამოყენება(1)	11/2017
დოზირება და მიღების წესი (2.1, 2.3)	11/2017
დოზირება და მიღების წესი (2.2) -----	06/2018
გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები, (5)	11/2017

#### ჩვენებები და გამოყენება

ალევენზა არის კინაზა ინჰიბიტორი, რომელიც ნაჩვენებია იმ პაციენტთა სამკურნალოდ, რომელთაც აქვთ ანაპლაზიური ლიმფომაკინაზა(ALK)-პოზიტიური მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC), რაც დადგენილია FDA-ის მიერ დამტკიცებული ტესტირების მეთოდით.

#### დოზირება და მიღების წესი

600 მგ პერორალურად დღეში ორჯერ. ალევენზა მიიღეთ საკვებთან ერთად. (2.2)

#### წამლის ფორმა და დოზა

კაფსულები: 150 მგ (3)

#### წინააღმდეგჩვენებები

არ არის (4).

#### გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

- ჰეპატოტოქსიურობა: ღვიძლის ლაბორატორიული ტესტები გადაამოწმეთ ყოველ 2 კვირაში ერთხელ მკურნალობის პირველი 3 თვის მანძილზე, შემდგომში თვეში ერთხელ კლინიკური მდგომარეობის მიხედვით; ტესტები უფრო ხშირად გაიმეორეთ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ტრანსამინაზას და ბილირუბინის დონის მომატება. ALT, AST, ან ბილირუბინის მკვეთრი მომატების შემთხვევაში დროებით შეაჩერეთ ალევენზათი მკურნალობა, შემდეგ შეამცირეთ დოზა, ან საბოლოოდ შეწყვიტეთ მკურნალობის კურსი. (2.3, 5.1)

- ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება (ILD)/პნევმონიტი: დაუყოვნებლივ შეაჩერეთ დროებით ალექცენზათი მკურნალობა ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების (ILD)/პნევმონიტის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში და სამუდამოდ შეწყვიტეთ, თუ (ILD)/პნევმონიტის სხვა შესაძლო გამომწვევი მიზეზი არ გამოვლინდა (2.3, 5.2)
- თირკმლის დაზიანება: თირკმლის მწვავე დაზიანების შემთხვევაში დროებით შეაჩერეთ ალექცენზათი მკურნალობა, შემეგ განაგრძეთ შემცირებული დოზით მდგომარეობის გამოსწორება ისტანავე ან კურსი შეწყვიტეთ სამუდამოდ (2.3, 5.3).
- ბრადიკარდია: გადაამოწმეთ გულის ცემის სიხშირე და სისხლის წნევა რეგულარულად. სიმპტომური ბრადიკარდიის შემთხვევაში დროებით შეაჩერეთ ალექცენზათი მკურნალობა შემდეგ შეამცირეთ დოზა ან სამუდამოდ შეწყვიტეთ მკურნალობის კურსი (2.3, 5.4).
- მწვავე მიალგია და კრეატინ ფოსფოკინაზას (CPK) მომატება: შეაფასეთ CPK ყოველ 2 კვირაში პირველი თვის მანძილზე და პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ კუნთების მოულოდნელი ტკივილი, ან კუნთების სისუსტე. CPK-ს მკვეთრი მომატების შემთხვევაში დროებით შეაჩერეთ მკურნალობა, შემდეგ აღადგინეთ იგივე დოზით ან შეამცირეთ დოზა (2.3, 5.5)
- აუხსენით რეპროდუქტიული უნარის მქონე ქალებს ნაყოფისათვის შესაძლო რისკის შესახებ და ურჩიეთ ეფექტური კონტრაცეფციის გამოყენება. (5.6, 8.1, 8.3)
- ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა: ალექცენზამ შესაძლოა გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება.

## გვერდითი რეაქციები

ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები არის (incidence  $\geq 20\%$ ) ცხელება, ყაზობა, შეშუპება, მიალგია და ანემია. (6)

საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეატყობინეთ **Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**.

## გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

ლაქტაცია: ბავშვის ძუძუთი კვება არ შეიძლება. (8.2)

იხ. 17 „ინფორმაცია პაციენტის კონსულტირებისათვის“ და „FDA-ის მიერ დამტკიცებული პაციენტის გზამკვლევი“.

განახლებული: 06/2018

## გამოყენების სრული ინსტრუქცია

## 1 ჩვენებები და გამოყენება

ალეცენზა ნაჩვენებია იმ პაციენტთა სამკურნალოდ, რომელთაც აქვთ ანაპლაზიური ლიმფომაკინაზა(ALK)-პოზიტიური მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC), რაც დადგენილია FDA-ის მიერ დამტკიცებული ტესტირების მეთოდით.

## 2 დოზირება და მიღების წესი

### 2.1 პაციენტების შერჩევა

შეარჩიეთ მეტასტაზური NSCLC-ის მქონე პაციენტები ალეცენზათი სამკურნალოდ, კერძოდ კი ის პაციენტები, რომელთაც სიმსივნურ ნიმუშებში დადასტურებული აქვთ ALK-პოზიტიურობა [იხილეთ ჩვენებები და გამოყენება (1) და კლინიკური კვლევები (14)].

ინფორმაცია FDA-ის მიერ დამტკიცებული ტესტირების მეთოდის შესახებ, NSCLC -ში ALK -ის მიხედვით გადაჯგუფების გამოსავლენად იხილეთ:<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>

### 2.2 დოზირება და მიღების წესი

ალეცენზას რეკომენდებული დოზაა 600 მგ პერორალურად, დღეში ორჯერ, [იხილეთ სექცია კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)]. ალეცენზას მიღება დასაშვებია დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე.

ალეცენზას რეკომენდებული დოზა ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child-Pugh C) არის 450 მგ პერორალურად, დღეში ორჯერ, [იხილეთ სექცია გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში(8.7) და კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].

ალეცენზას მიღება საჭიროა საკვებთან ერთად. კაფსულა არ გახსნათ; ასევე არ გახსნათ სითხეში კაფსულის შიგთავსი. თუ ალეცენზას დოზის მიღება დაგეგმილ დროს არ მოხდა, ან ალეცენზას დოზის მიღების შემდეგ პაციენტს აღენიშნა ლებინება, პაციენტმა შემდეგი დოზა დაგეგმილ დროს უნდა მიიღოს.

### 2.3 დოზის მოდიფიცირება გვერდითი რეაქციების დროს

ცხრილში 1 ნაჩვენებია ალეცენზას დოზის მოდიფიცირების რჩევები.

#### ცხრილი 1 დოზის შემცირების განრიგი

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

უნდა შეწყდეს მედიკამენტის მიღება პაციენტების მიერ 300 მგალეცენზას დღეში ორჯერადი დოზის აუტანლობის შემთხვევაში.

ალეცენზას დოზის მოდიფიცირების რეკომენდაციები გვერდითი მოვლენების გამოვლენის შემთხვევაში მოცემულია ცხრილში2.

**ცხრილი 2 დოზის მოდიფიკაციის რჩევები გვერდითი რეაქციების დროს**

ხარისხი <sup>a</sup>	ალეცენზას დოზის მოდიფიცირება
ALT ან AST მომატება, რაც 5 -ჯერ აღემატება ნორმის ზედა ზღვარს-ULN), საერთო ბილირუბინით უდრის ან 2-ჯერ ნაკლებია ULN-ზე	დროებით შეაჩერეთ, სანამ არ მოხდება აღდგენა საბაზისო დონემდე ან გახდება ULN-ის ტოლფასი ან 3 -ჯერ ნაკლები, შემდეგ კი განაახლეთ შემცირებული დოზით, როგორც მოცემულია ცხრილი1
ALT ან AST მომატება, რაც 3 -ჯერ აღემატება ULN-ს, საერთო ბილირუბინის მომატებით2 -ჯერ ULN-თან შედარებით, ქოლესტაზის ან ჰემოლიზის არარსებობისას	სამუდამოდ შეწყვიტეთ ალეცენზა
საერთო ბილირუბინის მომატებით 3-ჯერ ULN-თან შედარებით,	დროებით შეაჩერეთ, სანამ არ მოხდება აღდგენა საბაზისო დონემდე ან გახდება ULN-ის ტოლფასი ან 1,5-ჯერ ნაკლები, შემდეგ კი განაახლეთ შემცირებული დოზით, როგორც მოცემულია ცხრილი1-ში.
ნებისმიერი ხარისხის ფილტვ ის ინტერსტიციული დაავადება (ILD)/პნევმონიტი (ნებისმიერი ხარისხი)	სამუდამოდ შეწყვიტეთ ალეცენზა
თირკმლის მე-3 ხარისხის დაზიანება	დროებით შეაჩერეთ, სანამ შრატის კრეატინინის მნიშვნელობა არ გახდება ULN-ის ტოლფასი ან 1,5-ჯერ ნაკლები, შემდეგ კი განაახლეთ შემცირებული დოზით
თირკმლის მე-4 ხარისხის დაზიანება	სამუდამოდ შეწყვიტეთ ალეცენზა
სიმპტომური ბრადიკარდია	დროებით შეაჩერეთ ალეცენზა მანამ, სანამ არ მოხდება აღდგენა ასიმპტომურ ბრადიკარდიამდე, ან გულისცემის სიხშირემდე $\geq 60$ დარტყმა/წთ. თუ შესაძლო გამომწვევი თანმხლები მედიკამენტები გამოვლენილია და მოხსნილია ან მათი დოზა დარეგულირებულია, განაახლეთ იგივე დოზა მას შემდეგ, რაც მოხდება აღდგენა ასიმპტომურ ბრადიკარდიამდე ან გულისცემის

	<p>სიხშირემდე <math>\geq 60</math> დარტყმა/წთ.  თუ, შესაძლო გამომწვევი თანმხლები მედიკამენტები არ არის იდენტიფიცირებული ან შეწყვეტილი ან მათი დოზა არ არის დარეგულირებული, განაახლეთ შემცირებული დოზით (იხ. ცხრილი 1) მანამ, სანამ არ მოხდება აღდგენა ასიმპტომურ ბრადიკარდიამდე ან გულისცემის სიხშირემდე <math>\geq 60</math> დარტყმა/წთ.</p>
<p>ბრადიკარდია<sup>ა</sup>(სიცოცხლისათვის საშიში შედეგებით, საჭიროებს სასწრაფო ჩარევას)</p>	<p>შეწყვიტეთ სამუდამოდ ალექენზა, თუ არ არის გამოვლენილი არცერთი გამომწვევი თანმხლები მედიკამენტი. თუ გამომწვევი თანმხლები მედიკამენტი გამოვლენილი და შეწყვეტილია, ან მისი დოზა დარეგულირებულია, განაახლეთ შემცირებული დოზით (იხ.ცხრილი 1), მანამ, სანამ არ მოხდება აღდგენა ასიმპტომურ ბრადიკარდიამდე, ან გულისცემის სიხშირემდე <math>\geq 60</math> დარტყმა/წთ, ხშირი მონიტორინგის ფონზე, კლინიკური ჩვენების შესაბამისად.  ხელახალი ბრადიკარდიის შემთხვევაში, ალექენზა შეწყვიტეთ სამუდამოდ.</p>
<p>CPK მომატება 5 -ჯერზე მეტად ULN-თან შედარებით</p>	<p>დროებით შეაჩერეთ სანამ მოხდება აღდგენა საბაზისო დონემდე, ან <math>\leq 2.5</math> -ჯერ ULN დონემდე, შემდეგ განაახლეთ იგივე დოზით</p>
<p>CPK მომატება 10 -ჯერზე მეტად ULN-თან შედარებით ან განმეორებითი CPK მომატება 5-ჯერზე მეტად ULN-თან შედარებით</p>	<p>დროებით შეაჩერეთ მანამ, სანამ არ მოხდება აღდგენა საბაზისო დონემდე, ან <math>\leq 2.5</math> -ჯერ ULN- დონემდე, შემდეგ განაახლეთ შემცირებული დოზით ცხრილი 1-ის მიხედვით.</p>

<sup>ა</sup>ALT= ალანინ ამინოტრანსფერაზა; AST = ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა; CPK = კრეატინფოსფოკინაზა; ULN = ნორმის ზედა ზღვარი

<sup>ბ</sup>გულისცემის სიხშირე ნაკლებია, ვიდრე 60 დარტყმა წუთში (bpm)

### 3 დოზირების ფორმის ტიპი

150 მგ მყარი კაფსულები, თეთრი, კაფსულის თავსახურზე შავი მელნით დაბეჭდილია “ALE” და კაფსულის სხეულზე (მეორე ნაწილი) ასევე შავი მელნით დაბეჭდილია “150 მგ”,

### 4 უკუჩვენებები

არ არის მითითებული

### 5 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

#### 5.1 ჰეპატოტოქსიურობა

ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას (AST) 5-ჯერ მომატება ნორმის ზედა ზღვართან (ULN) შედარებით დაფიქსირდა 4,6%-ში და ალანინ ამინოტრანსფერაზას (ALT) მომატება ნორმის ზედა ზღვართან(ULN) შედარებით 5-ჯერ უფრო მეტად დაფიქსირდა 5,6%-ში NP28761, NP28673 და ALEX კლინიკურ კვლევებში მონაწილე 405 პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ალეცენზას 600 მგ BID დოზირებით. ბილირუბინის მომატება ULN 3-ჯერ მეტად, დაფიქსირდა პაციენტთა 3,7%-ში. ამ მოვლენათა უმრავლესობა (69% პაციენტებისა ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატებით და 68% პაციენტებისა ბილირუბინის მომატებით) გამოვლინდა მკურნალობის პირველი 3 თვის მანძილზე. 6-მა პაციენტმა შეწყვიტა ალეცენზათი მკურნალობა 3-4 ხარისხის AST და/ან ALT-ს მომატების გამო, და 4-მა პაციენტმა შეწყვიტა ალეცენზას მიღება 3 ხარისხის ბილირუბინის მომატების გამო. ALT ან AST -ის კონკურენტული მომატება ULN 3-ჯერ ან მეტად და საერთო ბილირუბინის ULN -თან შედარებით 2-ჯერ ან მეტად მომატება, ტუტე ფოსფატაზას ნორმალური დონის პარალელურად, დაფიქსირდა ალეცენზას კლინიკურ კვლევებში პაციენტების 1 %- ში. სამ პაციენტს 3-4 ხარისხის AST/ALT მომატებით ჰქონდათ (2 შემთხვევაში ღვიძლის ბიოფსიით დადასტურებული) ღვიძლის წამლისმიერი დაზიანება.

ღვიძლის ფუნქციური ტესტები: ALT, AST-ს და საერთო ბილირუბინის ჩათვლით უნდა გაკონტროლდეს ყოველ 2 კვირაში მკურნალობის პირველი 3 თვის მანძილზე, ამის მერეც, თვეში ერთხელ, და როგორც კლინიკურად არის ნაჩვენები, უფრო ხშირი კონტროლი ესაჭიროებათ პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნათ ტრანსამინაზების და ბილირუბინის მომატება. წამლის გვერდითი მოვლენის სიმძიმეზე დაყრდნობით, შეაჩერეთ ალეცენზათი მკურნალობა და შემდეგ განაახლეთ შემცირებული დოზით, ან სამუდამოდ შეწყვიტეთ მისი გამოყენება ცხრილში 2 მოცემული რეკომენდაციების შესაბამისად, [იხ. ნაწილი(2.3)დოზირება და მიღების წესი].

#### 5.2 ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება (ILD)/პნევმონიტი

ILD/ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების -პნევმონიტის შემთხვევები აღწერილია სამ (0,7%) პაციენტში, რომლებიც მკურნალობდნენ ალეცენზათი კლინიკურ კვლევებში: NP28761, NP28673 და ALEX. ამ შემთხვევებიდან ერთი (0,2%) იყო მწვავე (მე-3 ხარისხის).

აუცილებელია პაციენტების დაუყოვნებლივ მონიტორინგი პნევმონიტის/ILD გამოსავლენად იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ რესპირატორული სიმპტომები და მათი გაუარესება, რაც მიუთითებს პნევმონიტზე/ ILD, (მაგ./: დისპნოე, ხ ველება და ცხელება). დაუყოვნებლივ შეწყვიტეთ დროებით ალეცენზათი მკურნალობა, თუ პაციენტს დაესვა ILD/პნევმონიტის დიაგნოზი, და სამუდამოდ უნდა შეწყდეს ალეცენზათი მკურნალობა, თუ პნევმონიტის გამომწვევი სხვა სავარაუდო მიზეზი დადგენილი არ არის [იხ. ნაწილი (2.3)დოზირება და მიღების წესი და გვერდითი მოვლენები (6)].

#### 5.3 თირკმლის დაზიანება

NP28761, NP28673, და ALEX კვლევებში ჩართული პაციენტების 8 %-ში გამოვლინდა თირკმლის დაზიანება.  $\geq 3$  ხარისხის დაზიანების შემთხვევათა სიხშირე იყო 1.7%, რომლის 0.5% იყო ფატალური შემთხვევა. დოზის მოდიფიცირება საჭირო გახდა თირკმლის დაზიანების მქონე

პაციენტთა 3.2% . თირკმლის  $\geq 3$  ხარისხის დაზიანების საშუალო დრო იყო 3.7თვე ( 0.5-დან - 14.7თვემდე).

ალეცენზა სამუდამოდ შეწყდამე-4 ხარისხის თირკმლის ტოქსიურობის შემთხვევაში. დროებით უნდა შეჩერდეს ალეცენზა მე- 3 ხარისხის თირკმლის ტოქსიურობის შემთხვევაში ULN -ის 1,5 ტოლი ან ნაკლები მნიშვნელობის მიღწევამდე, შემდეგ განაახლეთ შემცირებული დოზით [იხილეთ დოზირება და მიღების გზები (2.3)].

#### 5.4 ბრადიკარდია

ალეცენზამ შესაძლოა გამოიწვიოს სიმპტომური ბრადიკარდია. ბრადიკარდიის შემთხვევები (8,6%) დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ალეცენზათი და იყვნენ NP28761, NP28673 და ALEX კვლევებში ჩართული. ალეცენზათი მკურნალობის კურსზე მყოფი 365 პაციენტიდან 18%-ს, რომელთაც ჩაუტარდა ეკგ /ECG კვლევა, გამოუვლინდათ გულისცემა წუთში 50 დარტყმაზე ნაკლები (bpm).

რეგულარულად უნდა განხორციელდეს გულისცემის სიხშირის და სისხლის წნევის მონიტორინგი. ასიმპტომური ბრადიკარდიის შემთხვევაში, დოზის მოდიფიცირება საჭირო არ არის. თუ პაციენტს აქვს სიმპტომური ბრადიკარდია, რომელიც არ არის სიცოცხლისათვის საშიში, დროებით შეაჩერეთ ალეცენზათი მკურნალობა, მანამ, სანამ არ მოხდება აღდგენა ასიმპტომურ ბრადიკარდიამდე, ან გულისცემის სიხშირემდე  $\geq 60$  დარტყმა/წთ, და შეაფასეთ ბრადიკარდიის შესაძლო გამომწვევი თანმხლები მედიკამენტები და ანტიჰიპერტენზიული წამლები. თუ ბრადიკარდია დაკავშირებული იყო თანმხლებ მედიკამენტებთან, მაშინ ალაღვინეთ ალეცენზათი მკურნალობა შემცირებული დოზით (იხილეთ ცხრილი 1), მანამ, სანამ არ მოხდება აღდგენა ასიმპტომურ ბრადიკარდიამდე, ან გულისცემის სიხშირემდე  $\geq 60$  დარტყმა/წთ, ხშირი მონიტორინგის ფონზე, კლინიკური ჩვენების შესაბამისად. სამუდამოდ შეწყვიტეთ ალეცენზათი მკურნალობა ბრადიკარდიის განმეორებითი გამოვლენის შემთხვევაში. ასევე სამუდამოდ შეწყვიტეთ აღნიშნული მედიკამენტის მიცემა სიცოცხლისთვის სახიფათო ბრადიკარდიის გამოვლენის დროს, თუ ვერ გამოვლინდა ბრადიკარდიის სავარაუდოდ გამომწვევი თანმხლები მედიკამენტები [იხილეთ : დოზირება და მიღების წესი (2.3)]

#### 5.5 მძიმე მიალგია და კრეატინფოსფოკინაზას (CPK) მომატება

მიალგია ან ძვალკუნთოვანი ტკივილი აღენიშნა პაციენტთა 26%-ს ალეცენზას კვლევებში NP28761, NP28673 და ALEX. მე-3 ხარისხის მიალგიის/ძვალ-კუნთოვანი ტკივილის სიხშირე იყო 0,7%. დოზის შეცვლა მიალგიის/ძვალკუნთოვანი ტკივილის გამო საჭირო გახდა პაციენტთა 0.5% -ში.

CPK მომატება აღენიშნა 41%-ს 347 პაციენტიდან, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ CPK ლაბორატორიული ანალიზი ალეცენზას კვლევებში : NP28761, NP28673 და ALEX. მე-3 ხარისხის CPK მომატების სიხშირე იყო 4.0%. საშუალო დრო მე-3 ხარისხის CPK მომატებამდე იყო 14 დღე(კვარტილთაშორისი საზღვრები იყო 13-28 დღე( კვარტილი (მნიშვნელობები (სიდიდეები), რომლებიც მონაცემთაზრდის მიხედვით დალაგებულ სიმრავლესოთხთანაბარნაწილად ჰყოფენ) ]. დოზის შეცვლა, CPK მომატების გამო, საჭირო გახდა პაციენტთა 3.2%-ში.

ურჩიეთ პაციენტებს, შეატყობინონ ექიმს კუნთების ნებისმიერი აუხსნელი ტკივილის, მტკივნეულობის ან სისუსტის შესახებ. შეამოწმეთ CPK დონე ყოველ 2 კვირაში, მკურნალობის

პირველი თვის მანძილზე და კლინიკური ჩვენების მიხედვით სიმპტომების მქონე პაციენტებში. CPK მომატების სიმძიმიდან გამომდინარე, შეაჩერეთ ალექცენზა, შემდეგ განაახლეთ ან შეამცირეთ დოზა [იხ. ნაწილი (2.3) დოზირება და მიღების წესი].

## 5.6 ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

გამოკვლევებზე დაყრდნობით დადგინდა, რომ ალექცენზამ, მისი მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, შესაძლოა გამოიწვიოს ემბრიონის დაზიანება ორსულობის დროს გამოყენების შემთხვევაში. ორსულ ვირთხებსა და ბოცვრებში, ორგანოგენეზის პერიოდში ალექტინიზმა ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა გამოავლინა და გამოიწვია მკვდრადშობადობა ორსულობისთვის ტოქსიური დოზით მიღების შემთხვევაში; ეს დოზები დაახლოებით 2,7-ჯერ აღემატებოდა ადამიანებში გამოყენებულ სამკურნალო დოზას -600მგ დღეში 2-ჯერ. აუხსენით ორსულ ქალბატონებს ნაყოფის მიმართ პოტენციური რისკის არსებობის შესახებ.

უნდა ვურჩიოთ, რომ შვილოსნობის უნარის მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტებმა, რომლებიც ალექცენზას იღებენ, უნდა გამოიყენონ მაღალი სანდოობის კონტრაცეფციის მეთოდები მკურნალობის განმავლობაში და ასევე, ალექცენზას ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 1კვირის მანძილზე [იხ. ნაწილები (8.1 და 8.3) გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში და კლინიკური ფარმაკოლოგია].

## 6 გვერდითი რეაქციები

ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენები განხილულია უფრო დეტალურად სხვა ქვეთავებში:

- ჰეპატოტოქსიურობა [იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)]
- ინტერსტიციული ფილტვის დაავადება (ILD)/პნევმონიტი [იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.2)]
- თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება [იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)]
- ბრადიკარდია [იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)]
- მძიმე მიალგია და კრეატინფოსფოკინაზას (CPK) მომატება [იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)]
- ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა [იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.6)]

### 6.1 კლინიკური კვლევების შედეგები

კლინიკური კვლევები ტარდება სხვადასხვა პირობებით, აქედან გამომდინარე, ერთი რომელიმე მედიკამენტის გვერდითი რეაქციების სიხშირე არ შეიძლება პირდაპირ შედარდეს კლინიკური კვლევების სხვა მედიკამენტის გვერდითი რეაქციების სიხშირეს და ამასთან შესაძლოა, კლინიკური კვლევის მონაცემები არ ასახავდეს ამა თუ იმ მედიკამენტთან დაკავშირებულ პრაქტიკული მოხმარებისას განვითარებულ რეალურ მონაცემებს.

*არანამკურნალვეი ALK-პოზიტიური მეტასტაზური NSCLC*

ალექცენზას უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა ALEX კლინიკურ კვლევებში, 152 პაციენტში, ALK-დადებითი NSCLC-ით. ალექცენზას ექსპოზიციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 17.9 თვე.

ALEX კვლევაში ჩართული პაციენტების პოპულაციის (n=303) მახასიათებლები შეადგენდა შემდეგს: საშუალო ასაკი - 56 წელი, 65 წელზე ქვემოთ (77%), ქალები (56%), თეთრი კანის ფერით (50%), აზიელი (46%), ჰისტოლოგიურად დადგენილი ადენოკარცინომა (92%), არამწველი (არასოდეს ეწეოდა სიგარეტს) (63%), და ECOG PS 0 ან 1 (93%).



სერიოზული გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა ალექსანთი ნამკურნალები პაციენტების 28% - ში;სერიოზული გვერდითი მოვლენები, რომელიც გამოვლინდა ალექსანთი ნამკურნალები პაციენტების 2% -ში იყო პნევმონია (4.6%), და თირკმლის უკმარისობა (3.9%). ხარისხი  $\geq 3$  გვერდითი მოვლენები გამოვლინდა ალექსანთს ჯგუფის პაციენტთა 41%-ში. გვერდითი რეაქციები ფატალური გამოსავლით დაფიქსირდა ალექსანთი მკურნალობის კურსზე მყოფი პაციენტების 3.3%-ში; აღნიშნულ გვერდით რეაქციებს მიეკუთვნებოდა: თირკმლის უკმარისობა (2 პაციენტი), უცარი სიკვდილი, ინფარქტი, და პნევმონია(1 პაციენტი თითოეული კატეგორიიდან). ალექსანთი მკურნალობის სამუდამოდ შეჩერება გვერდითი მოვლენების გამო აღინიშნა პაციენტთა 11% -ში. გვერდითი რეაქცია რის გამოც საჭირო გახდა ალექსანთი მკურნალობის შეჩერება 1% ან მეტ პაციენტებში იყო თირკმლის უკმარისობა (2.0%), ჰიპერბილირუბინემია(1.3%),მომატებული ALT (1.3%), და მომატებული AST (1.3%). დოზის შემცირება და მკურნალობის კურსის შეწყვეტა გვერდითი რეაქციების გამო აღინიშნა პაციენტთა 16% და 19% შესაბამისად. ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები, რასაც მოყვა დოზის მოდიფიცირება ალექსანთი ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფში იყო ჰიპერბილირუბინემია (6%), მომატებული AST (5%), მომატებული ALT(4.6%), და პნევმონია (3.3%).

ცხრილში 3 და 4 თავმოყრილია ხშირად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები და ლაბორატორიული ცვლილებები, რომლებსაც ადგილი ჰქონდა ALEX კლინიკურ კვლევებში.

**ცხრილი 3: გვერდითი მოვლენები (>10% ყველა NCI CTCAE ხარისხის ან ≥2% ხარისხი 3-4) პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ალევენზას კლინიკურ კვლევაში ALEX**

	ალევენზა N=152		კრიზოტ ინიბი N=151	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)
<b>გვერდითი მოვლენები</b>				
<b>გასტროინტესტინური დარღვევები</b>				
შეკრულობა	34	0	33	0
გულისრევა	14	0.7	48	3.3
ფაღარათი	12	0	45	2.0
ღებინება	7	0	38	3.3
<b>ზოგადი დარღვევები</b>				
დაღლილობის შეგრძნება <sup>a</sup>	26	1.3	23	0.7
შეშუპება <sup>b</sup>	22	0.7	34	0.7
<b>ძვალ-კუნთოვანი დარღვევები</b>				
მიალგია <sup>c</sup>	23	0	4.0	0
<b>კანის დარღვევები</b>				
გამონაყარი <sup>d</sup>	15	0.7	13	0
<b>ნერვული სისტემის დარღვევები</b>				
გემოს გაუკუღმართება <sup>e</sup>	3.3	0.7	19	0
<b>თვალის მხრივ დარღვევები</b>				
მხედველობის დარღვევები <sup>f</sup>	4.6	0	23	0
<b>გულის მხრივ დარღვევები</b>				
ბრადიკარდია <sup>g</sup>	11	0	15	0
<b>თირკმლის დარღვევები</b>				
თირკმლის უკმარისობა <sup>h</sup>	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE=კიბოს ეროვნული ინსტიტუტის საზოგადო ტერმინოლოგია გვერდითი მოვლენების განმსაზღვრელი კრიტერიუმებისათვის; MedDRA = Medical სამედიცინო ლექსიკონო მარეგულირებელი აქტივობებისათვის; SOC=სისტემური ორგანოთა კლასი.

<sup>a</sup> მოიცავს დაღლილობას და ასთენიას.

<sup>b</sup> მოიცავს პერიფერიულ ედემას, შეშუპებას, თვალის უპეების შეშუპებას, ლოკალურ შეშუპებას, სახის არემი შეშუპებას.

<sup>c</sup> მოიცავს მიალგიას და ძვალ-კუნთოვან ტკივილს.

<sup>d</sup> მოიცავს გამონაყარს. მაკულო-პაპულურ გამონაყარს, დერმატიტის აკნე ფორმას, ერითემას, გენერალიზებულ გამონაყარს, მაკულურ გამონაყარს, პაპულოზურ გამონაყარს, ექსფოლიატიურ გამონაყარს და პურისტურ გამონაყარს.

<sup>e</sup> მოიცავს დისგინეზიასა და ჰიპოგინეზიას.

<sup>f</sup> მოიცავს ბუნდოვან მხედველობას, მხედველობის დარღვევებს, მინისებრი სხეულის შემღვრევას, დაქვეითებულ მხედველობას და დიპლოპიას.

<sup>g</sup> მოიცავს ბრადიკარდიის და სინუსური ბრადიკარდიის რეპორტირებულ შემთხვევებს მაგრამ არ ეყრდნობა სერიულ ECG შეფასებას.

<sup>h</sup> მოიცავს სისხლში კრეატინინის მომატებას, თირკმლის კრეატინინის კლირენსის შემცირებას, გლომერულური ფილტრაციის დაქვეითებას, და თირკმლის მწვავე დაზიანებას.

\* დაფიქსირდა \* ხარისხი 5 სიმძიმის 2 გვერდითი მოვლენა

კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემდგომი გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა ალექვენზათი მკურნალობის დროს პაციენტებში იყო: წონაში მატება (9.9%), ფოტოსენსიტიური რეაქციები (5.3%), სტომატიტი(3.3%), ინტერსტიციული ფილტვის დაავადება (1.3%), ღვიძლის წამლისმიერი დაზიანება (1.3%).

**Table 4: მკურნალობით განპირობებული ლაბორატორიული მონაცემების გაუარესება, რომელიც ვლინდება პაციენტთა >10% ALEX კვლევაში**

პარამეტრები	ალექვენზა N= 152		კრიზოთინიბი N=151	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)	ყველა ხარისხი(%)	ხარისხი 3- 4 (%)
<b>ბიოქიმია</b>				
ჰიპერბილირუბინემია <sup>a</sup>	54	5	4.7	0
მომატებული AST <sup>b</sup>	50	6	56	11
მომატებული ტუტე ფოსფატაზა <sup>c</sup>	50	0	44	0
მომატებულიALT <sup>c</sup>	40	6	62	16
მომატებული კრეატინინი <sup>c,d</sup>	38	4.1	23	0.7
მომატებულიCPK <sup>e</sup>	37	2.8	52	1.4
ჰიპოკალცემია <sup>a</sup>	29	0	61	1.4
ჰიპერგლიკემია <sup>f</sup>	22	2.2	19	2.3
ჰიპონატრემია <sup>g</sup>	18	6	20	4.1
ჰიპოკალემია <sup>c</sup>	17	2	12	0.7
ჰიპოალბუმინემია <sup>h</sup>	14	0	57	3.4
ჰიპერკალემია <sup>c</sup>	12	1.4	16	1.4
ჰიპოფოსფატემია <sup>i</sup>	9	1.4	25	2.7
მომატებულიგამა გლუტამილტრანსფერაზა <sup>j</sup>	7	0.7	39	4.1
<b>ჰემატოლოგია</b>				

ანემია <sup>c</sup>	62	7	36	0.7
ლიმფოპენია <sup>a</sup>	14	1.4	34	4.1
ნეიტროპენია <sup>c</sup>	14	0	36	7

შენიშვნა: კიბოს ეროვნულ ინსტიტუტის მონაცემებზე დაყრდნობით მიღებული გვერდითი მოვლენების აღწერილობითი ტერმინოლოგიური კრიტერიუმები v4.03.

იმ პაციენტების გარდა რომელთაც არ აღენიშნებთ საბაზისო მონაცემის შემდგომი ლაბორატორიული მონაცემები.

<sup>a</sup> n=147 ალექტინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 1 პაციენტისთვის), n=148 კრიზოთინიზის.

<sup>b</sup> n=147 ალექტინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 2 პაციენტისთვის), n=148 კრიზოთინიზის.

<sup>c</sup> n=147 ალექტინიზის, n=148 კრიზოთინიზის

<sup>d</sup> მხოლოდ ის პაციენტები რომელთაც აქვთ გაზრდილი კრეატინინი ULN -ის საფუძველზე

<sup>e</sup> n=143 ალექტინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 14 პაციენტისთვის), n=143 კრიზოთინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 13 პაციენტისთვის).

<sup>f</sup> n=134 ალექტინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 18 პაციენტისთვის), n=131 კრიზოთინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 8 პაციენტისთვის).

<sup>g</sup> n=147 ალექტინიზი, n=148 კრიზოთინიზი (საბაზისო მონაცემი არ არის 1 პაციენტისთვის).

<sup>h</sup> n=146 ალექტინიზი (საბაზისო მონაცემი არ არის 1 პაციენტისთვის), n=148 კრიზოთინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 1 პაციენტისთვის).

<sup>i</sup> n=145 ალექტინიზი (საბაზისო მონაცემი არ არის 2 პაციენტისთვის), n=148 კრიზოთინიზის (საბაზისო მონაცემი არ არის 4 პაციენტისთვის).

<sup>j</sup> n=143 ალექტინიზი (საბაზისო მონაცემი არ არის 4 პაციენტისთვის), n=148 (საბაზისო მონაცემები არ არის 5

პაციენტისთვის).

### კრიზოთინიზით ადრე ნამკურნალები ALK-დადებითი მეტასტაზური NSCLC

ალეცენზას უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა ორ კლინიკურ კვლევაში, კერძოდ NP28761 და NP28673, ALK-დადებითი არაწვრილუჯრედული ფილტვის კიბოთი (NSCLC) დაავადებულ 253 პაციენტში. ალეცენზას ექსპოზიციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 9.3 თვე. ასსამოცდაცხრა (67%) პაციენტში ალეცენზას ექსპოზიცია ხდებოდა 6 თვეზე მეტი ხნით და 100 პაციენტში (40%) ერთ წელზე მეტი ხნით. კვლევაში ჩართული პაციენტების პოპულაციის მახასიათებლები შეადგენდა შემდეგს: საშუალო ასაკი 53 წელი, 65 წელზე ქვემოთ (86%), ქალები (55%), თეთრი კანის ფერით (74%), აზიელი (18%), ჰისტოლოგიურად დადგენილი ადენოკარცინომა (NSCLC) (96%), არამწვევლი (არასოდეს ეწეოდა სიგარეტს) (98%), ECOG სტატუსი (PS) 0 ან 1 (91%), უშუალოდ ქიმიოთერაპიის წინ (78%).

სერიოზული გვერდითი მოვლენები გამოვლინდა პაციენტთა 19% ში; ყველაზე ხშირად გამოვლენილ გვერდით მოვლენებს შეადგენდა ფილტვის ემბოლია (1.2%), დისპნოე (1.2%), და ჰიპერბილირუბინემია (1.2%). გვერდითი რეაქციები ფატალური გამოსავლით დაფიქსირდა პაციენტთა 2.8% და მოიცავდა ჰემორაგიას (0.8%), ნაწლავების 3-ე რფორაციას (0.4%), დისპნოეს (0.4%), ფილტვის ემბოლიას (0.4%), და ენდოკარდიტს (0.4%). ალეცენზათი მკურნალობის სამუდამოდ შეწყვეტა გვერდითი მოვლენების გამო აღინიშნა პაციენტთა 6%. ყველაზე ხშირად გვერდით რეაქციებს, რის გამოც საჭირო გახდა ალეცენზათი მკურნალობის სამუდამოდ შეწყვეტა წარმოადგენდა ჰიპერბილირუბინემია (1.6%), მომატებული ALT (1.6%), და მომატებული AST (1.2%). საერთო ჯამში პაციენტების 23%-ში დაიწყო ალეცენზათი მკურნალობა რეკომენდებული დოზით, რასაც ახლდა მხოლოდ ერთხელ დოზის კორექცია შემცირების სახით. საშუალო დრო დოზის პირველ შემცირებამდე იყო 48 დღე. ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები, რის გამოც საჭირო ხდებოდა დოზის შემცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა იყო ბილირუბინის (6%), CPK - ს (4.3%), ALT - ს (4.0%), და AST - ს (2.8%) მომატება, და ასევე ლებინება (2.8%).

ცხრილში 5 და 6 თავმოყრილია ხშირად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები და ლაბორატორიული ცვლილებები, რომლებსაც ადგილი ჰქონდა NP28761 და NP28673 კლინიკურ კვლევებში.

**Table 5: გვერდითი რეაქციები რომელიც გვხვდება პაციენტთა  $\geq 10\%$  (ყველა ხარისხი) ან  $\geq 2\%$  (ხარისხი 3–4) კვლევებში : NP28761 და NP28673**

გვერდითი რეაქციები	ალეცენზა N=253	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3–4 (%)*
დაღლილობის შეგრძნება <sup>a</sup>	41	1.2
ყაბზობა	34	0
შეშუპება <sup>b</sup>	30	0.8
მიალგია <sup>c</sup>	29	1.2
ხველება	19	0
გამონაყარი <sup>d</sup>	18	0.4
გულის რევა	18	0
თავის ტკივილი	17	0.8
დიარეა	16	1.2
დისპნოე	16	3.6 <sup>e</sup>
ტკივილი ზურგში	12	0
ღებინება	12	0.4
წონაში მატება	11	0.4
მხედველობის დარღვევები <sup>f</sup>	10	0

\* გვერდითი მოვლენების განმსაზღვრელი საზოგადო ტერმინოლოგიური კრიტერიუმები (CTCAE) ვერსია 4.0

<sup>a</sup> მოიცავს დაღლილობის შეგრძნებას და ასთენიას.

<sup>b</sup> მოიცავს პერიფერიულ შეშუპებას, შეშუპებას, გენერალიზებულ შეშუპებას, თვალის ქუთუთოების შეშუპებას და პერიორბიტალურ შეშუპებას.

<sup>c</sup> მოიცავს მიალგიას და ძვალ-კუნთოვან ტკივილს.

<sup>d</sup> მოიცავს გამონაყარს, მაკულო-პაპულოზურ გამონაყარს, აკნეს ტიპის დერმატიტს, ერითემა, გენერალიზებულ გამონაყარს, პაპულოზურ გამონაყარს, პურისტურ გამონაყარს და მაკულურ გამონაყარს.

<sup>e</sup> მოიცავს 5 ხარისხის ერთ შემთხვევას.

<sup>f</sup> მოიცავს ბუნდოვან მხედველობას, მინისებრი სხეულის შემღვრევას, მხედველობის დარღვევებს, მხედველობის დაქვეითება, ასთენოპიას და დიპლოპიას.

დამატებით კლინიკური მნიშვნელობის მქონე გვერდითი რეაქციებიდან აღსანიშნავია ფოტოსენსიტიურობა რომელიც გამოვლინდა პაციენტთა 9.9% -ში ალეცენზათი მკურნალობის დროს კვლევებში NP28761 და NP28673. პაციენტებს ურჩიეს მზის დასხივებისგან თავის არიდება და ფართო სპექტრის მზის დამცავი საშუალებების გამოყენება. მე - 2 ხარისხის ფოტოსენსიტიურობის სიხშირე შეადგენდა 0.4%; დანარჩენი შემთხვევაში ვლინდებოდა 1-ლი ხარისხის სენსიტიურობა.

**Table 6: კვებ ასთან ასოცირებული ლაბორატორიული მონაცემების გაუარესება, რომელიც გვხვდება პაციენტთა > 20% -ში NP28761 and NP28673 კვლევებში**

პარამეტრი	ალეცენზა N=250	
	ყველა ხარისხი (%)	ხარისხი 3-4 (%)*
<b>ბიოქიმია</b>		
მომატებული AST	51	3.6
მომატებული ტუტე ფოსფატაზა	47	1.2
მომატებული CPK <sup>a</sup>	43	4.6
ჰიპერბილირუბინემია	39	2.4
ჰიპერგლიკემია <sup>b</sup>	36	2.0
მომატებული ALT	34	4.8
ჰიპოკალცემია	32	0.4
ჰიპოკალემია	29	4.0
მომატებული კრეატინინი <sup>c</sup>	28	0
ჰიპოფოსფატემია	21	2.8
ჰიპონატრემია	20	2.0
<b>ჰემატოლოგია</b>		
ანემია	56	2.0
ლიმფოპენია <sup>d</sup>	22	4.6

\* CTCAE ვერსია 4.0

<sup>a</sup> n=218 for CPK (საბაზისო მონაცემები არ არის 91 პაციენტისთვის).

<sup>b</sup> n=152 for fasting blood glucose (საბაზისო მონაცემები არ არის 5 პაციენტისთვის).

<sup>c</sup> მხოლოდ ის პაციენტები რომელთაც აქვთ გაზრდილი კრეატინინი ULN -ის საფუძველზე

<sup>d</sup> n=217 ლიმფოციტები (საბაზისო მონაცემები არ არის 5 პაციენტისთვის).

## 8 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში

### 8.1 ორსულობა

#### რისკების შეჯამება

გამოკვლევებზე დაყრდნობით დადგინდა, რომ ალეცენზამ, მისი მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, შესაძლოა გამოიწვიოს ემბრიონის დაზიანება ორსულობის დროს გამოყენების შემთხვევაში. *[იხილეთ კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.1)].* ორსულ ქალებზე ალეცენზას მოქმედების შემსწავლელი კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა.

შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებს უნდა მიეცეთ რჩევა ერიდონ ორსულობას ალეცენზათი მკურნალობის განმავლობაში. მისი მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, ორსულობის დროს ალეცენზას გამოყენებამ შესაძლოა ნაყოფის სასიკვდილო დაზიანება გამოიწვიოს. ორსულ ვირთხებსა და ბოცვრებში, ორგანოგენეზის პერიოდში ალექტინიზმა, რომელიც ეძლეოდა პერორალურად ზონდის მეშვეობით, ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა გამოავლინა და გამოიწვია მკვდრადშობადობა ორსულობისთვის ტოქსიური დოზით მიღების შემთხვევაში; ეს დოზები დაახლოებით 2,7-ჯერ აღემატებოდა ადამიანებში გამოყენებულ სამკურნალო დოზას -600მგ დღეში 2-ჯერ*(იხილეთ მონაცემები)*. აუხსენით ორსულ ქალებს ნაყოფის მიმართ პოტენციური რისკის არსებობის შესახებ.

U.S. ძირითად პოპულაციაში სამშობიარო დეფექტების და ორსულობის შეწყვეტის რისკების შეფასებისას კლინიკურად დადასტურებულ ორსულებში აღნიშნული რისკების სიხშირე შეადგენდა 2% დან 4%-ს და 15% -დან 20%-ს, შესაბამისად.

## მონაცემები

### *ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემები*

ბოცვრებზე ჩატარებული ემბრიო-ფეტალურ პირველადი ეტაპის კვლევე ბში ჩართული ექვსი ბოცვრიდან სამ შემთხვევაში ორგანოგენეზის პერიოდში პერორალურად ალექტინიბის მიღებამ გამოიწვია თვითნებური აბორტი ან ემბრიო-ფეტალური სიკვდილობა; ალექტინიბი ეძლეოდათ ორსულობისთვის ტოქსიური დოზით, რაც შეადგენდა 27 მგ/კგ/დღეში (დაახლოებით 2.9-ჯერ ( $AUC_{0-24h,ss}$ -შესაფასებელი მონაკვეთი მრუდის ქვეშ) და ეს დოზა შეესაბამება ადამიანებში სამკურნალო მიზნით გამოყენებულ ალექტინიბს - 600 მგ BID. ამ ჯგუფის დანარჩენ სამ ორსულ ბოცვრს ჰყავდა ძალიან ცოტა ცოცხალი ნაყოფი; ნაყოფის და პლაცენტის წონა იყო შემცირებული და ასევე აღნიშნათ რეტროფოთაგური ლავიწქვეშა არტერიის განვითარება.

ვირთხებზე ჩატარებულ ემბრიო-ფეტალური განვითარების წინასწარ კვლევებში გამოვლინდა შემდეგი: ალექტინიბის მიღება ორგანოგენეზის დროს ყველა ორსულ ვირთხაში იწვევდა რუდიმენტების არასრულ უკუგანვითარებას 27 მმგ/კგ/დღე-დოზით მიღებისას (დაახლოებით 4.5-ჯერ ვიდრე შეფასებული  $AUC_{0-24h,ss}$  რაც შეესაბამებოდა ადამიანებში ალექტინიბის 600 მგ BID დოზას). დღეში 9 მგ/კგ/დღეში დოზით ან უფრო მეტი დოზით მკურნალობა (დაახლოებით 2.7-ჯერ ვიდრე შეფასებული  $AUC_{0-24h,ss}$  რაც შეესაბამე ბოდა ადამიანებში ალექტინიბის 600 მგ BID), იწვევდა ორსულობისთვის დამახასიათებელ ტოქსიურობას და ასევე ნაყოფის განვითარების ტოქსიურობას რაც გამოიხატებოდა შემდეგი პათოლოგიებით: ნაყოფის დაბალი წონა, ურეთრის დილატაცია, თიმუსის ქორდა, პატარა ზომის პარკუჭები და პარკუჭების თხელი კედელი და გავის და კაუდალური მალეების შემცირებული რაოდენობა.

## **8.2 ლაქტაცია**

### რისკების შეჯამება

არ არის მონაცემები ალექტინიბის ან მისი მეტაბოლოტების ადამიანის დედის რძეში არსებობის შესახებ, ასევე არ არის ცნობილი ახდენს თუ არა ალექტინიბი გავლენას ძუძუთი კვების დროს ჩვილებზე ან აქვს თუ არა გავლენა დედის რძის პროდუქციაზე. იმის გამო, რომ ჩვილისათვის პოტენციური საფრთხე არსებობს სერიოზული გვერდითი რეაქციების სახით, ალექტინიბის გამოყენების შემთხვევაში, მეძუძურ დედებს უნდა მიეცეთ რჩევა ალექტინიბის მკურნალობისას და ბოლო დოზის მიღებიდან 1 კვირის მანძილზე ბავშვის ძუძუთი კვებისაგან თავი შეიკავონ.

## **8.3 შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები**

### კონტრაცეფცია

#### *ქალები*

ორსულ ქალებში ალექტინიბის გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის სასიკვდილო დაზიანება. ურჩიეთ რომ შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებმა, რომლებიც იღებენ ალექტინიბს, უნდა გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეფციის მეთოდები მკურნალობის განმავლობაში და მისი ბოლო დოზის მიღებიდან კიდევ, სულ მცირე, 1 კვირის მანძილზე. [იხილეთ გამოყენება სპეციალურ პოპულაციაში(8.1)]

## *მამაკაცები*

გენოტოქსიურობის შემსწავლელი კვლევების საფუძველზე, ურჩიეთ მამაკაცებს რომელთაც ჰყავთ შვილოსნობის უნარის მქონე პარტნიორი ქალბატონები გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფციის საშუალებები ალექცენზათი მკურნალობის პერიოდში და ასევე ბოლო დოზის მიღებიდან 3 თვის მანძილზე [ *იხილეთ არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია (13.1)*].

### **8.4 გამოყენება ბავშვებში**

ალექცენზას უსაფრთხოება და ეფექტურობა პედიატრიული ჯგუფის პაციენტებში დადგენილი არ არის.

#### *ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემები*

ალექტინიზის გამოყენებით იუვენილური კვლევები ცხოველებზე არ ჩატარებულა. ზოგადად ტოქსიკოლოგიის შემსწავლელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ვირთხების მკურნალობა ალექტინიზის იმ დოზებით, რომელიც იწვევდა დაახლოებით 4,5 ჯერ ან უფრო მეტად ექსპოზიციას, რაც შეესაბამებოდა ადამიანებში ალექტინიზის დღეში 2-ჯერ 600მგ-ის მიღებას იწვევდა კბილების და ძვლების ზრდის პროცესის ცვლილებას. ეს ცვლილებები მოიცავდა შემდეგს: კბილების ზომისა და ფერის შეცვლას, ასევე ამელობლასტებისა და ოდონტობლასტების შრეების ჰისტოპათოლოგიურ სტრუქტურულ ცვლილებებს. გარდა ამისა, შემცირებული იყო ტრაბეკულური (ღრუბლისებრი) ძვლები და აღინიშნებოდა ოსტეოკლასტების აქტივობის მომატება ბარძაყის და გულმკერდის ძვლებში.

### **8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში**

ალექცენზას კლინიკური კვლევები არ მოიცავდა კვლევაში ჩართული, 65 წლის და ამ ასაკს გადაცილებული პაციენტების საკმარის რაოდენობას, იმისათვის რომ განესაზღვრათ ვლინდებოდა თუ არა განსხვავებული პასუხი მკურნაობაზე ახალგაზრდებთან შედარებით.

### **8.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება**

დოზის ცვლილება არ არის რეკომენდებული თირკმლის მცირედ ან საშუალოდ გამოხატული ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებისთვის. თირკმლის მწვავე უკმარისობის (კრეატინინის კლირენსი 30მლ/წთ-ზე ნაკლები) მქონე პაციენტებში ალექცენზას უსაფრთხოება ან თირკმლის უკმარისობის ტერმინალური სტადია არ არის შესწავლილი [ *იხილეთ კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)*].

### **8.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება**

დოზის ცვლილება არ არის რეკომენდებული ღვიძლის მცირედ (Child-Pugh A) ან საშუალოდ (Child-Pugh B) გამოხატული ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებისთვის. ალექტინიზის გაზრდილი ექსპოზიცია გამოვლინდა ღვიძლის მწვავე (Child-Pugh C) უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ალექცენზას რეკომენდებული დოზა ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child-Pugh C) შეადგენს 450მგ პერორალურად დღეში 2-ჯერ [ *იხილეთ დოზირება და მიღების გზები (2.2) და კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)*].

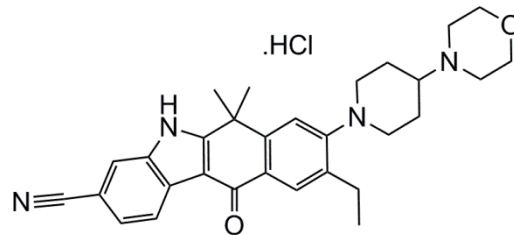


## 10 დოზის გადაჭარბება

დოზის გადაჭარბების გამოცდილება არ არის ცნობილი. ალექცენზას დოზის გადაჭარბებისათვის სპეციფიური ანტიდოტი არ არსებობს. ალექცინიზის და მისი ძირითადი მეტაბოლიტის M4 > 99% დაკავშირება ხდება პლაზმის ცილებთან; ამიტომ ჰემოდიალიზი არის არაეფექტური დოზის გადაჭარბების სამკურნალოდ.

## 11 აღწერილობა

ალექცენზა (ალექცინიზი) არის პერორალურად მისაღები კინაზას ინჰიბიტორი. ალექცინიზის მოლეკულური ფორმულა არის  $C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$ . მისი მოლეკულური მასა არის 482.62 გ/მოლ (თავისუფალი ფუძის ფორმა) და 519.08 გ/მოლ (მარილმჟავას მარილი). ქიმიურად ალექცინიზი წარმოადგენს 9-ეთილ-6, 6-დიმეთილ-8-[4-(მორფოლინი-4-yl)პიპერიდინი-1-yl]-11-ოქსო-6, 11-დიჰიდრო-5H-ბენზო[b]კარბაზოლ-3-კარბონიტრილის ჰიდროქლორიდი. ალექცინიზის ქიმიური სტრუქტურა ნაჩვენებია ქვემოთ:



ალექცინიზი HCl არის მოთეთრო მოყვითალო ფხვნილი ან დაკორკოშალებული ფხვნილი, რომლის pKa უდრის 7.05 (ფუძე).

ალექცენზა მოწოდებული მყარი კაფსულების სახით, რომელიც შეიცავს 150 მგ ალექცინიზს (161.33 მგ ალექცინიზის HCl ექვივალენტური) და შემდეგ არააქტიურ ინგრედიენტებს: ლაქტოზის მონოჰიდრატი, ჰიდროქსიპროპილცელულოზა, ნატრიუმის ლაურილსულფატი, მაგნიუმის სტეარატი, კალციუმის კარბოქსიმეთილცელულოზა. კაფსულის ნიჟარა შეიცავს: ჰიპრომელოზას, კარაგენანს, კალიუმის ქლორიდს, ტიტანის დიოქსიდს, სიმინდის სახამებელს და, კარნაუბის ცვილს. საბეჭდი მელანი შეიცავს წითელი რკინის ოქსიდს (E172), ყვითელი რკინის ოქსიდს (E172), FD&C Blue No. 2 ალუმინის საღებავი (E132), კარნაუბის ცვილს, თეთრ ფისს, და გლიცერილმონოლატს.

## 12 კლინიკური ფარმაკოლოგია

### 12.1 მოქმედების მექანიზმი

ალექცინიზი ALK და RET თიროზინკინაზების ინჰიბიტორია. არაკლინიკურ კვლევებში, ალექცინიზით ხდება ALK თიროზინკინაზას ფოსფორილირების ინჰიბირება და ALK-ით განპირობებული დაღმავალი სასიგნალო გზების ცილების, კერძოდ STAT 3 და AKT-ის აქტივაცია, და სხვადასხვა უჯრედულ ხაზში სიმსივნური უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შემცირება, ასევე იგი იწვევს ამპლიფიკაციას, ან მუტაციის გააქტიურებას. ალექცინიზის ძირითადმა მეტაბოლიტმა M4 *in vitro* მსგავსი პოტენციალი და აქტივობა აჩვენა.

ალექცინიზი და M4 *in vitro* და *in vivo* გარემოში ავლენს ALK ფერმენტის მუტანტი ფორმების საწინააღმდეგო აქტივობას, ზოგიერთი მუტაციის ჩათვლით, რომელიც გამოვლინდა NSCLC

სიმსივნეებში, კერძოდ კი იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ კრიზოტ ინიბის გამოყენების შემთხვევაში დაავადების პროგრესირება.

თავის მოდელებში, რომლებშიც იმპლანტირებულია ALK fusions -ის მატარებელი სიმსივნეები ალექტინიბის შეყვანა იწვევდა სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებას და გახანგრძლივებულ გადარჩენადობას, ინტრაკრანიალურად იმპლანტირებული ALK-driven სიმსივნური უჯრედული ხაზის მქონე თავის მოდელების ჩათვლით.

## 12.2 ფარმაკოდინამიკა

### კარდიოელექტროგრაფია

ალექტინიბის უნარი გაზარდოს QT ინტერვალი შეფასდა კლინიკურ კვლევებში ჩართულ 221 პაციენტზე დაკვირვებით, რომლებიც ღებულობდნენ ალექცენზას 600 მგ დღეში 2-ჯერ. ალექცენზა არ იწვევს QTc (QT კორექცია ხდებოდა გულის რითმის მიხედვით) ინტერვალის გახანგრძლივებას კლინიკურად მნიშვნელოვანი მოცულობის სახით. ერთ პაციენტს გამოუვლინდა QTcF -ის პოსტ-საბაზისო მონაცემის მაქსიმალური მაჩვენებელი, რაც შეადგენდა - 500 msec-ზე მეტს და ერთ პაციენტს აღენიშნა QTcF -ის პოსტ-საბაზისო მონაცემის მაქსიმალური მაჩვენებელი, რომელიც ბაზისურ ხაზს აღემატებოდა 60 msec-ით.

## 12.3 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

ალექტინიბისა და მისი ძირითადი აქტიური მეტაბოლიტის (M4) ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები დახასიათებული იქნა ALK-დადებით NSCLC პაციენტებსა და ჯანმრთელ მოხალისეებში. ALK-დადებით NSCLC პაციენტებისთვის ალექტინიბის შემთხვევაში სტაბილური მდგომარეობის მაქსიმალური კონცენტრაციის ( $C_{max,ss}$ ) გეომეტრიული საშუალო მონაცემი (ვარიაციის კოეფიციენტი %) იყო დაახლოებით 665 ნგ/მლ (44%), და M4 -სათვის სტაბილური მდგომარეობის მაქსიმალური კონცენტრაციის ( $C_{max,ss}$ ) გეომეტრიული საშუალო მონაცემი იყო დაახლოებით 246 ნგ/მლ (45%) პიკურიდან უმდაბლეს წერტილამდე კონცენტრაციის მაჩვენებლით - 1,2. სტაბილური მდგომარეობის გეომეტრიული საშუალო მონაცემი 0 დან 12 საათამდე ( $AUC_{0-12h,ss}$ ) ალექტინიბისთვის იყო 7,430  $ng \cdot h/mL$  (46%) და M4 იყო 2,810  $ng \cdot h/mL$  (46%). ალექტინიბის ექსპოზიცია არის დოზის პროპორციული 460 მგ-დან 900 მგ-მდე (მაგ., 0.75-დან 1.5 ჯერ დამტკიცებული რეკომენდებული დოზით) ნაჭამ მდგომარეობაში. ალექტინიბი და M4 აღწევს სტაბილური მდგომარეობის კონცენტრაციას მე-7 დღეს. გეომეტრიული საშუალო აკუმულაცია მიღწეული იყო დაახლოებით 6-ჯერ, როგორც ალექტინიბის ისე M4-ის შემთხვევაში.

### შეწოვა

ალექტინიბი აღწევდა მაქსიმალურ კონცენტრაციას დღეში ორჯერ 600 მგ-ის ჭამის შემდეგ მედიკამენტის მიღებიდან 4 საათში ALK-დადებით NSCLC პაციენტებში.

ალექტინიბის აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა იყო 37% (90% CI: 34%, 40.3%), ჭამის შემდეგ მიღებისას.

ცხიმიანი, მაღალკალორიული კვების შემდეგ ერთჯერადად ალექცენზას 600 მგ-ის პერორალური მიღებისას, კომბინირებული ექსპოზიცია ( $AUC_{inf}$ ) ალექტინიბისა და M4-სათვის კომბინირებულად იზრდება 3,1-ჯერ (90% CI: 2.7, 3.6).

### განაწილება

განაწილების სავარაუდო მოცულობა არის 4,016 ლ ალექტინიბის და 10,093 ლ M4-სათვის.

ალექტინიბი და მისი მეტაბოლიტი M4, წამლის კონცენტრაციის მიუხედავად, ინტენსიურად უკავშირდებიან ადამიანის პლაზმის ცილებს (>99%).

ALK-დადებით NSCLC პაციენტებში ალექტინიბის მიხედვით ცერებროსპინალურ სითხეში კონცენტრაციის მიხედვით ფასდება თავისუფალი ალექტინიბის დაახლოებითი პლაზმური კონცენტრაცია.

*in vitro* კვლევები ადასტურებს, რომ ალექტინიბი არ არის P-გლიკოპროტეინის (P-gp) სუბსტრატი, არამედ M4 წარმოადგენს P-გლიკოპროტეინის- P-gp ის სუბსტრატს. ალექტინიბი და M4 არ არის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის რეზისტენტული პროტეინის (BCRP) სუბსტრატი, ორგანული ანიონის (უარყოფითი მუხტის მატარებელი იონი) გადამტანი პოლიპეპტიდი (OATP) 1B1 ან OATP1B3.

#### ელიმინაცია

ალექტინიბის სავარაუდო კლირენსი (CL/F) იყო 81.9 ლ/სთ და 217 ლ/სთ იყო M4-ის შემთხვევაში. გეომეტრიული საშუალო ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი ალექტინიბისთვის იყო 33 საათი და M4-თვის 31 საათი ALK-დადებით NSCLC პაციენტებში.

#### მეტაბოლიზმი

ალექტინიბი მეტაბოლიზდება CYP3A4-ის მიერ მისი ძირითად აქტიურ მეტაბოლიტში - M4. გეომეტრიული მეტაბოლიტი/საწყისი ნივთიერების ექსპოზიციის საშუალო თანაფარდობის მაჩვენებელი, სტაბილური მდგომარეობისას, არის 0.40. შესაბამისად M4 მეტაბოლიზდება CYP3A4 მიერ.

მეტაბოლიზმში მონაწილე ძირითადი მედიატორი CYP იზოენზიმი, რომელიც პასუხისმგებელია ადამიანის ჰეპატოციტებში ალექტინიბის მეტაბოლიზმის 40%-50%-ზე. ადამიანის მასის ბალანსის კვლევების შედეგებმა აჩვენა, რომ ალექტინიბი და M4 არიან პლაზმაში მოცირკულირე ძირითადი ნივთიერებები და ერთად შეადგენენ პლაზმაში ტოტალური რადიოაქტივობის დაახლოებით 76%-ს.

#### გამოყოფა

რადიოაქტიური ნივთიერების ოთხმოცდათვრამეტი პროცენტი გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად რადიოაქტიური ნივთიერებით მონიშნული ალექტინიბის ერთი დოზის პერორალური შეყვანის შემდეგ ნაჭამ მდგომარეობაში. დოზის ოთხმოცდაოთხი პროცენტი გამოიყოფა ფეკალურ მასებთან ერთად უცვლელი ალექტინიბის სახით და დოზის 6% გამოიყოფა M4 სახით. რადიოაქტიური ნივთიერებით მონიშნული ალექტინიბის მიღების შემდეგ შარდით გამოიყოფა რადიოაქტიური ნივთიერება 0.5%-ზე ნაკლები.

## სპეციფიური პოპულაციები

ასაკი (21 -დან 83წლამდე), სხეულის წონა (38-დან 128კგ-მდე), ღვიძლის მცირედ გამოხატული დაზიანება(საერთო ბილირუბინი  $\leq$  ULN and AST  $>$  ULN ან საერთო ბილირუბინი  $1$  to  $\leq 1.5 \times$  ULN და AST ნებისმიერი მნიშვნელობა ), ღვიძლის მცირედან საშუალო დაზიანებამდე (კრეატინინის კლირენსი 30 -დან 89 მლ/წთ -მდე), რასა (თეთრი, აზიური, და სხვა), და სქესი არ ჰქონდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა ალექტინიბის სისტემურ ექსპოზიციაზე და M4-ზე. ალექტინიბის ფარმაკოკინეტიკა არ არის შესწავლილი ღვიძლის მწვავე დაზიანების მქონე პაციენტებში( კრეატინინის კლირენსი  $<$ 30მლ/წთ), ან თირკმლის დაზიანების ბოლო სტადია.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება: ალექტინიბის 300

მგპერორალურადერთჯერად მიღების შემდეგ გეომეტრიული საშუალო მაჩვენებელი [ 90% confidence interval] ალექტინიბისა და M4-ის კომბინირებული  $AUC_{inf}$ -თვის პაციენტებში, რომელთაც აღნიშნული ღვიძლის საშუალო ხარისხის დაზიანება (Child-Pugh B) შეადგენდა 1.36 [0.947, 1.96]) და ღვიძლის ფუნქციის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child-Pugh C) იგივე მაჩვენებელი შეადგენდა 1.76 [0.984, 3.15]),

ორივეჯგუფი დარღვბოდა პაციენტებს ღვიძლის ნორმალური ფუნქციით. ალექტინიბისა და M4-ის კომბინირებული  $C_{max}$  დარღვბოდა სამჯგუფში. დოზის მორგება (კორექცია)

არ არის რეკომენდებული ღვიძლის ფუნქციის უმნიშვნელო ან ზომიერი დაქვეითების მქონე პაციენტებისთვის. ალექტინიბის

რეკომენდებული დოზა ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის შეადგენს 450 მგ, პერორალურად დღეში 2-ჯერ [დოზირება დამიღების გზები (2.2) და გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში (8.7)]

## ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან

### *სხვა წამლების გავლენა ალექტინიბზე*

ალექტინიბისა და M4-ის კომბინირებულ ექსპოზიციაზე რაიმე სახის კლინიკური მნიშვნელობის ზეგავლენა არ გამოვლენილა კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც ალექტინიბს მიღება ხდება CYP3A-ს ძლიერ ინჰიბიტორთან (კოზაკონაზოლი), CYP3A-ს ძლიერ ინდუქტორთან (რიფამპინი) ან მჟავის დამთრგუნველ ნივთიერებასთან (ეზომეპრაზოლი) ერთად კომბინაციაში.

### *ალექტინიბის მოქმედება სხვა წამლებზე*

მიდაზოლამის (CYP3A სენსიტიური სუბსტრატი) ან რიპაგლინიდის (CYP2C8 სენსიტიური სუბსტრატი) ექსპოზიციაზე ალექტინიბსთან კომბინაციაში მიღებისას ალექტინიბი არ ახდენს კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას .

In vitro კვლევები აჩვენებენ, რომ ალექტინიბი და M4 (მისი ძირითადი აქტიური მეტაბოლიტი) არ აინჰიბირებენ CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 or 2D6.

In vitro კვლევები აჩვენებენ, რომ ალექტინიბი და M4 აინჰიბირებენ P-gp და BCRP. ალექტინიბი არ აინჰიბირებს OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, ან OCT2 -ს რომელიც უზრუნველყოფს გადატანის აქტივობას in vitro გარემოში.

## 13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

### 13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ფერტილობის დაქვეითება

კანცეროგენობის კვლევები ალექტინიზის კანცეროგენობის პოტენციალის დასადგენად არ ჩატარებულა.

ალექტინიზი არ იყო მუტაგენური *in vitro* ბაქტერიების რევერს-მუტაციური შეფასების ნიმუშში (Ames), მაგრამ გამოვლინდა მიკრობირთვების მომატებული რაოდენობა და ვირთხის ძვლის ტვინის მიკრობირთვების პოზიტიური ტესტი. მიკრობირთვების ინდუქციის მექანიზმი იყო ქრომოსომების არანორმალური სეგრეგაცია (ანეუგენიტურობა) და არა კლასტოგენური გავლენა ქრომოსომებზე.

ალექტინიზის ფერტილობაზე გავლენის შესასწავლად ცხოველებზე კვლევები არ ჩატარებულა. მდებარეობით და მამრობით რეპროდუქციულ სისტემებზე გვერდითი ეფექტების გავლენა გამოვლენილი არ ყოფილა ზოგადი ტოქსიურობის კვლევებში, რომლებიც ჩატარდა ვირთხებსა და მაკაკებზე.

## 14 კლინიკური კვლევები

### *არანამკურნალევი ALK-პოზიტიური მეტასტაზური NSCLC*

ALK-პოზიტიური NSCLC-ით დაავადებული პაციენტების (რომელთაც წინასწარ არ ქონდათ ჩატარებული სისტემური მკურნალობა მეტასტაზური დაავადების გამო) ალექცენზათი მკურნალობის ეფექტურობა ფასდებოდა ღია, რანდომიზებულ, აქტიური-კონტროლირებადი ჯგუფით მიმდინარე, მულტიცენტრულ კვლევაში (ALEX: NCT02075840). აღნიშნულ პაციენტებს, სავალდებულო იყო რომ ჰქონოდათ ECOG-ის სტატუსი 0-2 და ALK-პოზიტიური NSCLC, რაც დასტურდებოდა VENTANA ALK (D5F3) CDx შეფასებით. შერჩეული იყო ნევროლოგიურად სტაბილური, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში დაფიქსირებული (CNS) მეტასტაზურ წარმონაქმნებზე (ლეპტომენინგეალური მეტასტაზების ჩათვლით) უკვე ნამკურნალები ან არანამკურნალები პაციენტები; CNS-ის მეტასტაზური წარმონაქმნების მქონე პაციენტები, რომელთაც ამ მიზეზით აღნიშნებოდათ ნევროლოგიური ნიშნები და სიმპტომები მოეთხოვებოდათ ჩატარებინათ მთლიანი თავის ტვინის სხივური თერაპია ან გამა - დანით სხივური ქირურგიული ირადიაცია სულ მცირე 14 დღით ადრე კვლევაში ჩართვამდე და მიღწეული ყოფილიყო კლინიკური სტაბილობა. პაციენტები საბაზისო QTc > 470 ms იყვნენ შერჩეული.

პაციენტები შეირჩა რანდომულად 1:1 და ალექცენზას იღებდნენ 600 მგ პერორალურად დღეში 2-ჯერ ან იღებდნენ კრიზოტინიზს 250 მგ ასევე პერორალურად დღეში 2-ჯერ. რანდომიზაცია ეფუძნებოდა ECOG სტატუსს (0/1 vs. 2), რასას (აზიელები vs. არა აზიელები), და კვლევის დაწყებისას CNS-ის მეტასტაზის არსებობას ან მის არარსებობას. ორივე ჯგუფში მკურნალობა გაგრძელდა დაავადების პროგრესირებამდე ან უმართავი ტოქსიურობის გამოვლენამდე.

ეფექტურობის ძირითადი შეფასების კრიტერიუმში იყო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მაჩვენებელი (PFS), მკვლევარის შეფასებით, სოლიდური სიმსივნეების პასუხის შეფასების კრიტერიუმების -Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), v 1.1. თანახმად.

ეფექტურობის დამატებით შეფასების კრიტერიუმებს, განხილვის დამოუკიდებელი ცენტრალურიკომიტეტის (IRC) შეფასების მიხედვით, წარმოადგენდა PFS, დრო CNS-ის პროგრესირებამდე IRC-ზე დაყრდნობით RECIST v1.1-ის თანახმად, ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი (ORR), პასუხის ხანგრძლივობა (DOR) და საერთო გადარჩენადობა (OS).

დამატებითი დიაგნოსტიკური გამოსავლის მაჩვენებლები იყო CNS-ის ობიექტური პასუხის სიხშირე (CNS-ORR) და CNS -ის პასუხის ხანგრძლივობა (CNS-DOR) IRC-ის მიხედვით პაციენტებში მკურნალობის დასაწყისში უკვე ქონდათ CNS-ის მეტასტაზები.

რანდომულად ალეცენზას (n=152) ან კრიზოტ ინიბის (n=151) ჯგუფებში მთლიანად ჩართული იყო 303 პაციენტი. კვლევაში ჩართული პაციენტების დემოგრაფიული მახასიათებლები იყო შემდეგი: 56% იყო ქალი, საშუალო ასაკი შეადგენდა 56 წელს ( 18-დან 91წლამდე), 50% თეთრი კანის ფერით, 46% აზიელი, 1% შავი კანის ფერით და 3% სხვა რასის წარმომადგენელი. პაციენტთა უმრავლესობას დადიაგნოზებული ქონდა ადენოკარცინომა (92%) , არ იყო მწველი არასოდეს(63%). CNS -ის მეტასტაზები დაფიქსირდა პაციენტთა 40% (n=122): აქედან, 43 ჰქონდა გაზომვადი დაზიანება IRC-ის შეფასებით. ALEX კვლევაში გამოვლინდა PFS-ის მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. CNS-ის პროგრესირებამდე დროის მაჩვენებელიც, რაც შეფასებული იყო IRC-ის მიხედვით ასევე საგრძნობლად იყო გაუმჯობესებული; გამოვლინდა CNS-ის (როგორც დაავადების პროგრესირების პირველადი ლოკაცია) პროგრესირების დაბალი სიხშირე; CNS-ის პროგრესირება ვლინდებოდა დამოუკიდებლად ან სისტემური პროგრესირების სახით, ალეცენზას ჯგუფში (12%) და იგივე მაჩვენებლების შედარება ხდებოდა კრიზოტ ინიბის ჯგუფთან(45%). ALEX კვლევიდან მიღებული ეფექტურობის შედეგები თავმოყრილია ცხრილში 7 და მოცემულია სურათზე 1.

**Table 7: ALEX კვლევაში ეფექტურობის შედეგები IRC-ის მიხედვით შეფასებული**

	ალეცენზა N=152	კრიზოტ ინიბი N=151
<b>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</b>		
შემთხვევათა რაოდენობა (%)	63 (41%)	92 (61%)
დაავადების პროგრესირებული შემთხვევები (%)	51 (34%)	82 (54%)
სიკვდილის შემთხვევები (%)	12 (8%)	10 (7%)
მედიანა თვეების მიხედვით (95% CI)	25.7(19.9, NE)	10.4 (7.7, 14.6)
რისკის კოეფიციენტი (95% CI) <sup>a</sup>	0.53(0.38, 0.73)	
P-მაჩვენებელი <sup>b</sup>	< 0.0001	
<b>საერთო პასუხის სიხშირე</b>		
საერთო პასუხის სიხშირე, % (95% CI) <sup>c</sup>	79% (72, 85)	72% (64, 79)
P-მაჩვენებელი <sup>d</sup>	0.1652	
სრული პასუხი, %	13%	6%
ნაწილობრივი პასუხი, %	66%	66%
<b>პასუხის ხანგრძლივობა</b>		

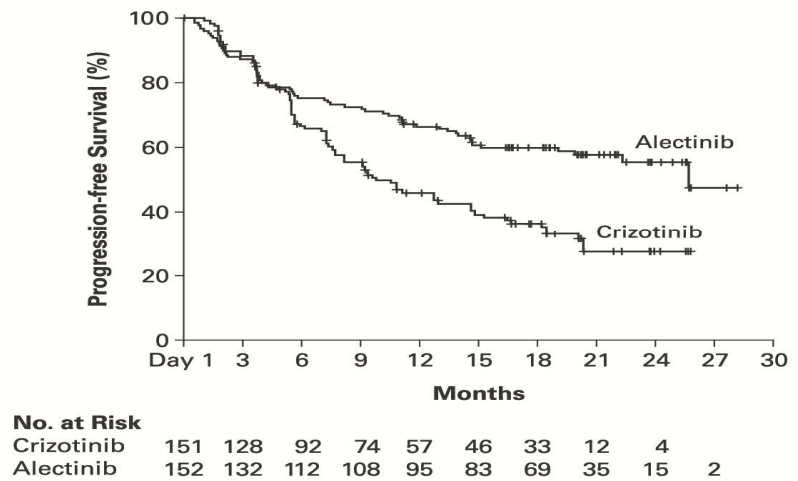
მოპასუხეთა რაოდენობა	n=120	n=109
პასუხის ხანგრძლივობა $\geq 6$ თვე	82%	57%
პასუხის ხანგრძლივობა $\geq 12$ თვე	64%	36%
პასუხის ხანგრძლივობა $\geq 18$ თვე	37%	14%

CNS: ცენტრალური ნერვული სისტემა, ORR: საერთო პასუხის მაჩვენებელი, IRC: მიმოხილვის დამოუკიდებელი კომიტეტი, CI: სანდოობის ინტერვალი, NE: არ ფასდება.

<sup>a, b, d</sup> Stratified by race (აზიელი vs. არა აზიელი) და CNS მეტასტაზები საბაზისო (დიახ vs. არა) Cox მოდელისათვის, log-rank ტესტი და Cochran Mantel-Haenszel ტესტი, შესაბამისად

<sup>c</sup> Clopper and Pearson exact binomial 95% სანდოობის ინტერვალი.

**Figure 1: პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლის ამსახველი კაპლან**



**მეიერის სქემა (IRC) კვლევაში ALEX**

მკვლევარის მიერ შეფასებული PFS-ის შედეგები (HR=0.48 [95% CI: 0.35-0.66], აღრიცხვის მწკრივი  $p < 0.0001$ ) IRC-ის ობზერვაციის ანალოგიური იყო. მონაცემთა ზღვრული წერტილი-ის მომენტისთვის გადარჩენადობის მაჩვენებელი არ იყო დასრულებული.

CNS -ის გაზომვადი დაზიანების მქონე პაციენტებში საბაზისო ვიზიტის დროს, CNS -ის პასუხის სიხშირის წინასწარი ანალიზის მონაცემები თავმოყრილია ცხრილში 8

**Table 8: IRC-ით შეფასებული CNS- ის პასუხი პაციენტებში, რომელთაც აქვთ საბაზისო გაზომვადი CNS დაზიანებები და ჩართული არიან ALEX კვლევაში**

	ალეცენზა	კრიზოტ ინიბი
CNS სიმსივნეების პასუხის შეფასება	N = 21	N = 22
CNS ობიექტური პასუხის სიხშირე, % (95% CI <sup>a</sup> )	81% (58, 95)	50% (28, 72)
სრული პასუხი	38%	5%
CNS-ის პასუხის ხანგრძლივობა		

მოპასუხეთა რაოდენობა	17	11
CNS პასუხის ხანგრძლივობა $\geq$ 12 თვე	59%	36%

IRC: მიმოხილვის დამოუკიდებელი კომიტეტი; CI: სანდოობის ინტერვალი, NE: არ ფასდება

<sup>a</sup>Clopper და Pearson ბინომიალური 95%-იანი სანდოობის ინტერვალი

### კრიზოტ ინიბით ადრე ნამკურნალები ALK-დადებითი მეტასტაზური NSCLC

ალეცენზას უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში, შეისწავლებოდა ორ, ერთ-განხრიან, მულტიცენტრულ კლინიკურ კვლევაში NP28761 (NCT01588028) და NP28673 (NCT01801111).

პაციენტები ადგილობრივად გავრცელებული ALK-დადებითი NSCLC-ით, რომლებსაც მანამდე, კრიზოტინიბით მკურნალობის ფონზე პროგრესირება აღენიშნათ NSCLC-ის ALK-პოზიტიურობა დადასტურებული ჰქონდათ FDA-ის მიერ დამტკიცებული ტესტის და ECOG PS სტატუსის 0-2-ის საფუძველზე, რის შემდეგაც მოხდა მათი ჩართვა ორივე კვლევაში .

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი, რის საფუძველზეც ხდებოდა პაციენტების ჩართვა, რომელთაც უკვე ჩატარებული ჰქონდათ ქიმიოთერაპიის და CNS-ზე სხივური თერაპიის კურსი, იყო CNS -ის მეტასტაზების სტაბილური (აღარ იზრდებოდა) მდგომარეობა სულ მცირე ორი კვირის მანძილზე. ყველა პაციენტი ალეცენზას ღებულობდა პერორალურად 600 მგ დოზით დღეში 2-ჯერ.

ეფექტურობის ძირითადი შეფასების კრიტერიუმი ორივე კვლევაში იყო ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი (ORR), განხილვის დამოუკიდებელი ცენტრალური კომიტეტის (IRC) შეფასებით სოლიდური სიმსივნეების პასუხის შეფასების კრიტერიუმების -Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), v 1.1. თანახმად. ეფექტურობის დამატებით შეფასების კრიტერიუმებს, განხილვის დამოუკიდებელი ცენტრალური კომიტეტის (IRC) შეფასების მიხედვით, წარმოადგენდა პასუხის ხანგრძლივობა (DOR), CNS ORR, და CNS DOR.

NP28761 კვლევა ტარდებოდა ჩრდილოეთ ამერიკაში და მასში ჩართული იყო 87 პაციენტი. საწყისი დემოგრაფიული და თავად დაავადების მახასიათებლები კვლევის NP28761 შემთხვევაში იყო შემდეგი: საშუალო ასაკი - 54 წელი ( 29 -დან 79-მდე, 18% 65 წელი და ზემოთ ), 84% თეთრი კანის ფერით და 8% აზიელი, 55% ქალები, 35% ECOG PS 0 და 55% ECOG PS 1, 100% არ მოუწევია სიგარეტი არასოდეს ან წარსულში იყო მწეველი, 99% დაავადების IV სტადია, 94% აღენოკარცინომა და 74% ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე. ყველაზე ხშირი ლოკაცია გულმკერდის გარეთ დაფიქსირებული მეტასტაზებისთვის, შემთხვევათა 60% იყო CNS (აქედან პაციენტთა 65% ჩატარებული აქვს CNS სხივური თერაპია), 43% -ში მეტასტაზები ფიქსირდება ლიმფურ კვანძებში , 36% -ში ძვლებში, და 34% ღვიძლში.

NP28673 კვლევა ჩატარდა საერთაშორისო მასშტაბით და მასში ჩართული იყო 138 პაციენტი. საწყისი დემოგრაფიული და თავად დაავადების მახასიათებლები კვლევის NP28673 შემთხვევაში იყო შემდეგი: საშუალო ასაკი 52 წელი ( 22-დან 79-მდე, 10% 65 წლის და მეტი ასაკის ), 67% თეთრი ფერის კანის მქონე და 26% აზიელი, 56% ქალი, 32% ECOG PS 0 და 59% ECOG PS 1, 98% არ სტადია მოუწევია სიგარეტი არასოდეს ან წარსულში იყო მწეველი, 99% დაავადები IV, 96% აღენოკარცინომა, და 80% ქიმიოთერაპიის მიღებამდე. ყველაზე ხშირი ლოკაცია გულმკერდის გარეთ დაფიქსირებული მეტასტაზებისთვის, შემთხვევათა 61% იყო CNS (აქედან პაციენტთა 73% უკვე ჩატარებული ჰქონდა CNS -ის სხივური თე რაპია), 51% -ში მეტასტაზები ფიქსირდება ძვლებში, 38% -ლიმფურ კვანძებში, და 30%-ში კი ღვიძლში.

NP28761 და NP28673 კვლევებიდან ყველა ჩართული პაციენტის შეფასების შედეგად მიღებული ეფექტურობის შედეგები თავმოყრილია ცხრილში 9. დამატებითი მონაცემების საშუალო ხანგრძლივობა კვლევისთვის NP28761 იყო 4.8 თვე როგორც IRC-ის ისე მკვლევარის შეფასებით,



ხოლო კვლევისთვის NP28673, იყო 10.9 თვე IRC-ის შეფასებით და 7.0 თვე მკვლევარის შეფასების მიხედვით. ყველა ტიპის პასუხი წარმოადგენდა ნაწილობრივ პასუხს.

**Table9: ეფექტურობის შედეგები კვლევებში NP28761 და NP28673**

ეფექტურობის პარამეტრები	NP28761 (N=87)		NP28673 (N=138)	
	IRC* შეფასება	მკვლევარის შეფასება	IRC* შეფასება	მკვლევარის შეფასება
ობიექტური პასუხის სიხშირე (95% CI)	38% (28;49)	46% (35; 57)	44% (36; 53)	48% (39; 57)
მოპასუხეთა რაოდენობა	33	40	61	66
პასუხის ხანგრძლივობა, მედიანა შედგენილია თვეების მიხედვით (95% CI)	7.5 (4.9, არ ფასდება)	NE (4.9, არ ფასდება)	11.2 (9.6, არ ფასდება)	7.8 (7.4, 9.2)

\* 18 პაციენტს NP28761 კვლევაში და 16 პაციენტს NP28673 კვლევაში არ აღენიშნებათ გაზომვადი დაავადების მონაცემები საბაზისო მონაცემთან შედარებით IRC მიხედვით შეფასებისას და კლასიფიცირება ხდებოდა როგორც არა-„მოპასუხე“ IRC ანალიზების მიხედვით.

კვლევებში: NP28761 და NP28673 ORR-ის შეფასება და პასუხის ხანგრძლივობის მონაცემები ფასდებოდა CNS-ის მეტასტაზების შემთხვევაში, პაციენტების ქვეჯგუფში რომელშიც ჩართულია 51 პაციენტი, ამასთან აღნიშნულ პაციენტებს CNS-ის საბაზისო გაზომვადი დაზიანება აღენიშნება; ეს მონაცემები თავმოყრილია ცხრილში 10. CNS-ის გაზომვადი დაზიანების მქონე 35 (69%) პაციენტს უკვე ქონდა ჩატარებული თავის ტვინის რადიოაქტიული მკურნალობა, აქედან 25 (49%) პაციენტს სხივური თერაპია დასრულებული ქონდა 6 თვით ადრე ალექცენზათი მკურნალობის დაწყებამდე. პასუხის დაფიქსირება ხდებოდა თავის ტვინის დასხივების სტატუსისაგან დამოუკიდებლად.

**Table10: CNS-ის ობიექტური პასუხი პაციენტებში, რომელთაც აქვთ საბაზისო გაზომვადი CNS დაზიანებები და ჩართული არიან კვლევებში NP28761 და NP28673**

ეფექტურობის პარამეტრები	N=51
CNS ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი(95% CI)	61% (46,74)
სრული პასუხი	18%
ნაწილობრივი პასუხი	43%
CNS პასუხის ხანგრძლივობა, მედიანა შედგენილია თვეების მიხედვით (95% CI)	9.1 (5.8, არ ფასდება)

**16 მომარაგება/შენახვა და მოხმარება**

მყარი კაფსულები, თეთრი 150მგ კაფსულები; კაფსულის თავსახურზე შავი მელნით დაბეჭდილია “ALE” და კაფსულის სხეულზე (მეორე ნაწილი) ასევე შავი მელნით დაბეჭდილია “150 მგ”,

240 კაფსულა თითოეულ ბოთლში: NDC 50242-130-01

შენახვა და სტაბილობა: არ შეინახოთ 30°C (86°F)-ზე ზემოთ. შეინახეთ თავისივე კონტეინერში სინათლის და ნესტისაგან დაცვის მიზნით.

**17 ინფორმაცია პაციენტთა საკონსულტაციოდ**

ურჩიეთ პაციენტს წაიკითხოთ FDA-დამტკიცებული ინსტრუქცია (პაციენტებისათვის ).

მიაწოდეთ პაციენტებს შემდეგი ინფორმაცია:

ჰეპატოტოქსიურობა

პაციენტებს მიაწოდეთ ინფორმაცია ბილირუბინის და ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატების გამომხატველი ნიშნებისა და სიმპტომების შესახებ. ურჩიეთ პაციენტებს დაუყოვნებლივ დაუკავშირდნენ მკურნალ ექიმს, როგორც კი შეამჩნევენ ბილირუბინის და ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატებასთან დაკავშირებულ ნიშნებსა და სიმპტომებს[*იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)*].

ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება (ILD)/პნევმონიტი

პაციენტებს მიაწოდეთ ინფორმაცია მწვავე (ILD)/პნევმონიტი-ის რისკების შესახებ. ურჩიეთ პაციენტებს დაუყოვნებლივ დაუკავშირდნენ მკურნალ ექიმს ახალი რესპირატორული სიმპტომების ან არსებულის გაუარესების შემთხვევაში[*იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5.2)*].

## თირკმლის დაზიანება

პაციენტებს მიაწოდეთ ინფორმაცია თირკმლის მწვავე ან პოტენციურად ფატალური დაზიანების შესახებ. ურჩიეთ პაციენტებს დაუყოვნებლივ დაუკავშირდნენ მკურნალ ექიმს შარდის ფერის, შარდის დაქვეითებული დიურეზის ( შარდისწარმოქმნის დაგამოყოფის პროცესი ), ქვედა კიდურების და ტერფების შეშუპების შემთხვევაში [ *იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)* ].

## ბრადიკარდია

პაციენტებს მიაწოდეთ ინფორმაცია, რომ ალექცენზას მიღების დროს შესაძლოა გამოვლინდეს ბრადიკარდიის შემდეგი სიმპტომები, როგორცაა: თავბრუსხვევა და სინკოპე ( გულის წასვლა ). ურჩიეთ პაციენტებს შეატყობინონ მკურნალ ექიმს აღნიშნული სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში და აცნობონ მას კარდიოლოგიური ან წნევის საწინააღმდეგო პრეპარატების მიღების თაობაზე [ *იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.4)* ].

## მწვავე მიალგია/CPK მომატება

პაციენტებს მიაწოდეთ ინფორმაცია მიალგიის ნიშნებისა და სიმპტომების შესახებ, კუნთების აუხსნელი და/ან გამუდმებული ტკივილის და კუნთების სისუსტის ჩათვლით. ურჩიეთ პაციენტებს დაუყოვნებლივ დაუკავშირდნენ მკურნალ ექიმს ახლად აღმოცენებული ან კუნთების არსებული ტკივილისა და სისუსტის გაუარესების შემთხვევაში [ *იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.5)* ].

## ფოტოსენსიტიურობა

პაციენტებს მიაწოდეთ ინფორმაცია ფოტოსენსიტიურობასთან ასოცირებული ნიშნებისა და სიმპტომების შესახებ. ურჩიეთ პაციენტებს მოერიდონ ხანგრძლივად მზის დასხივებას ალექცენზათი მკურნალობის პერიოდში და სულ მცირე 7 დღის მანძილზე კვლევის მედიკამენტის შეწყვეტის შემდეგ, ასევე გამოიყენონ მზის დამცავი საშუალებები. ურჩიეთ პაციენტებს გამოიყენონ ფართო სპექტრის ულტრაიისფერი A (UVA)/ულტრაიისფერი B (UVB) მზისგან დამცავი ტანის ლოსიონი და ტუჩის საცხი (SPF  $\geq$  50) მზის დამწვრობის თავიდან ასაცილებლად [ *იხილეთ გვერდითი რეაქციები (6.1)* ].

## ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

ალექცენზამ შესაძლოა გამოიწვიოს ემბრიონის ფე ტალური დაზიანება ორსულობის დროს გამოყენების შემთხვევაში. აუხსენით ორსულ ქალბატონებს ნაყოფის მიმართ პოტენციური რისკის არსებობის შესახებ [ *იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.6)* ]. და გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში ( 8.1, 8.3 )].

უნდა ვურჩიოთ, რომ შვილოსნობის უნარის მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტებმა, რომლებიც ალექცენზას იღებენ, გამოიყენონ მაღალი სანდოობის კონტრაცეფციის მეთოდები მკურნალობის განმავლობაში და ასევე, ალექცენზას ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 1 კვირის მანძილზე.

ურჩიეთ პაციენტებს შეატყობინონ მკურნალ ექიმს სავარაუდო ან დადასტურებული ორსულობის შესახებ [ *იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.6)* ] და გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში ( 8.1 და 8.3 )].

მამრობითი სქესის პაციენტებს შვილოსნობის უნარის მქონე პარტნიორის ყოლის შემთხვევაში ურჩიეთ, ალექცენზათი მკურნალობის შემთხვევაში გამოიყენონ მაღალი სანდოობის კონტრაცეფციის მეთოდები მკურნალობის განმავლობაში და ასევე, ალექცენზას ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 3 თვის მანძილზე. [ *იხილეთ გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში (8.3) და არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია (13.1)* ].

## ლაქტაცია

ურჩიეთ ქალბატონებს შეწყვიტონ ძუძუთი კვება ალევენზათი მკუნალობის პერიოდში და ასევე ბოლო დოზის მიღებიდან ერთი კვირის განმავლობაში [იხილეთ გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში (8.2)].

## მიღების წესი

ურჩიეთ პაციენტებს ალევენზას მიღება დღეში ორჯერ. ასევე ურჩიეთ პაციენტებს ალევენზა მიიღონ საკვებთან ერთად და გადაყლაპონ კაფსულები მთლიანად [იხილეთ დოზირება და მიღების წესი (2.2)].

## გამოტოვებული დოზა

ალევენზას დოზის გამოტოვების შემთხვევაში ან თუ პაციენტს აღენიშნება ღებინება დოზის მიღების შემდეგ, ურჩიეთ პაციენტებს არ მიიღონ გამოტოვებული დოზა დამატებით, არამედ მიიღონ შემდგომი დოზა სტანდარტულ რეჟიმში [იხილეთ დოზირება და მიღების წესი (2.2)].

მწარმოებელი:

**Genentech USA, Inc.**

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

ალევენზა® არის რეგისტრირებული სავაჭრო ნიშანი

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

©2018 Genentech, Inc. ყველა უფლება დაცული.

პაციენტის გზამკვლევი  
ალეცენზა® (ა-ლე-სცენ-ზა)  
(ალექტინიბი)  
კაფსულები

**რა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია უნდა ვიცოდეთ ალეცენზას შესახებ?**

ალეცენზამ შესაძლოა გამოიწვიოს სერიოზული გვერდითი ეფექტები, მათ შორის:

- **ღვიძლის პრობლემები (ჰეპატოტოქსიურობა).** ალეცენზამ შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის დაზიანება. თქვენი მკურნალი ექიმი ჩაგიტარებთ სისხლის ანალიზს სულ მცირე ყოველ 2 კვირაში ერთხელ პირველი 3 თვის მანძილზე, და შემდეგ თვეში ერთხელ, როგორც საჭიროება მოითხოვს ალეცენზათი მკურნალობის განმავლობაში. დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს მკურნალ ექიმს, როგორც კი შეამჩნევთ რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილ ნიშანსა თუ სიმპტომს:
  - o დაღლილობის შეგრძნება
  - o უმადობა სხვა პერიოდთან შედარებით
  - o კანის ან თვალის თეთრი გარსის (სკლერა) სიყვითლე
  - o მუქი შარდი
  - o კანის ქავილი
  - o ღებინება და გულისრევა
  - o მუცლის მარჯვენა არეში ტკივილი
  - o სისხლდენა ან სისხლჩაქცევები, რომლებიც უფრო ადვილად ჩნდება ვიდრე ნორმასთან შედარებით
- **ფილტვის პრობლემები.** ალეცენზამ მკურნალობის პროცესში შეიძლება გამოიწვიოს მწვავე ან სიცოცხლისათვის საშიში ფილტვების შეშუპება (ანთება). აღნიშნული სიმპტომები შეიძლება ისეთივე იყოს როგორც ვლინდება ფილტვის სიმსივნის დროს. დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს მკურნალ ექიმს თუკი გამოგივლინდება რომელიმე ახალი სიმპტომი ან შეამჩნევთ უკვე არსებული სიმპტომების გაუარესებას, როგორცაა: სუნთქვის გაძნელება, ქოშინი, ხველა ან ცხელება ან ცხელება.
- **თირკმლის პრობლემები.** ალეცენზამ შეიძლება გამოიწვიოს მწვავე ან სიცოცხლისათვის საშიში თირკმლის დაზიანება. დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს მკურნალ ექიმს თუკი შეამჩნევთ შარდის რაოდენობის ან ფერის ცვლილებას ან თუ გამოგივლინდათ ქვედა კიდურებისა და ტერფების შეშუპება პირველად ან შეამჩნევთ უკვე არსებული შეშუპების გაუარესებას.
- **გულის რითმის შენელება (ბრადიკარდია)** ალეცენზამ შეიძლება გამოიწვიოს გულის რითმის მკვეთრი შენელება რაც ძალზედ მწვავე მდგომარეობას ასახავს. თქვენი მკურნალი ექიმი გასინჯავს გულის ცემასა და სისხლის წნევას ალეცენზათი მკურნალობის დროს. დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს მკურნალ ექიმს თუ იგრძნობთ თავბრუსხვევას, ან თუ აღგენიშნათ გულის წასვლა მკურნალობის პროცესში. შეატყობინეთ ექიმს თუ იღებთ საგულე ან წნევის დამწვევ საშუალებებს.
- **კუნთების ტკივილი, და კუნთების სისუსტე (მიალგია).** ალეცენზათი მკურნალობისთვის დამახასიათებელია კუნთების მხრივ პრობლემები, რომლებიც საკმაოდ მწვავედ შეიძლება იყოს გამოხატული. თქვენი მკურნალი ექიმი ჩაგიტარებთ სისხლის ანალიზს სულ მცირე ყოველ 2 კვირაში ერთხელ მკურნალობის პირველი თვის მანძილზე, და შემდგომში როგორც საჭიროება მოითხოვს ალეცენზათი მკურნალობის განმავლობაში. დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს მკურნალ ექიმს თუკი გამოგივლინდებათ კუნთების პრობლემებთან ასოცირებული რომელიმე ახალი სიმპტომი ან შეამჩნევთ უკვე არსებული სიმპტომების გაუარესებას, როგორცაა: კუნთების აუხსნელი ტკივილი ან კუნთების გამუდმებული ტკივილი, ასევე კუნთების სისუსტე.

იხილეთ "რა არის ალეცენზას შესაძლო გვერდითი ეფექტები" რომ მიიღოთ მეტი ინფორმაცია გვერდითი ეფექტების შესახებ.

**რას წარმოადგენს ალეცენზა?**

ალეცენზა არის მედიკამენტი, რომელიც ნაჩვენებია იმ პაციენტთა სამკურნალოდ, რომელთაც აქვთ არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC):

- რომელიც გამოწვეულია აბერაციული ანაპლაზიური ლიმფომის კინაზის (ALK) გენით, და
- რომელიც გავრცელებული სხეულის სხვადასხვა ნაწილში

არ არის ცნობილი არის თუ არა ალეცენზა ბავშვებში გამოყენების დროს უსაფრთხო და ეფექტური.

**სანამ ალექცენზათი მკურნალობას დაიწყებთ, მოუყევით თქვენს ექიმს თქვენი ყველა სამედიცინო მდგომარეობის შესახებ, მათ შორის თუ თქვენ:**

- გაქვთ ღვიძლის პრობლემები
  - გაქვთ ფილტვების ან სუნთქვის პრობლემები
  - გაქვთ შენელებული გულის რითმი
  - ხართ ორსულად ან გეგმავთ ორსულობას. ალექცენზამ შესაძლოა ავნოს თქვენს ბავშვს მუცლადყოფნის დროს. დაუყოვნებლივ შეატყობინეთ თქვენს მკურნალ ექიმს ორსულობის დადგომის შესახებ ან თუ ეჭვი გაქვთ ორსულობაზე ალექცენზათი მკურნალობის პერიოდში.
    - ალექცენზათი მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან 1 კვირის მანძილზე რეპროდუქტიული უნარის მქონე ქალბატონებმა მკაცრად უნდა გააკონტროლონ და გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეფცია.
    - ალექცენზათი მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან 3 თვის მანძილზე მამაკაცებმა რომელთაც ჰყავთ რეპროდუქტიული უნარის მქონე ქალბატონი პარტნიორები მკაცრად უნდა გააკონტროლონ და გამოიყენონ მაღალეფექტური კონტრაცეფცია.
  - ხართ მეძუძური დედა ან აპირებთ ბავშვის ძუძუთი კვებას. არ არის ცნობილი გადადის თუ არა ალექცენზა დედის რძეში. არ კვებთ ბავშვი ძუძუთი ალექცენზათი მკურნალობის განმავლობაში და ბოლო დოზის მიღებიდან 1 კვირის მანძილზე. დაეკითხეთ თქვენს მკურნალ ექიმს გირჩიოთ ბავშვის კვების ალტერნატიული გზა ამ პერიოდში
- აცნობეთ თქვენს მკურნალ ექიმს ყველა მედიკამენტის შესახებ რომელსაც იღებთ, მათ შორის: სარეცეპტო და თავისუფალ გაყიდვაში არსებული წამლების, ვიტამინების და მცენარეული დანამატების ჩათვლით.**

**როგორ მივიღებ ალექცენზას?**

- მიიღეთ ალექცენზა სწორედ მაშინ, როდესაც გეტყვით თქვენი მკურნალი ექიმი. არ შეცვალოთ დოზა, ასევე არ შეწყვიტოთ ალექცენზას მიღება მანამ, ვიდრე ნებას არ დაგრთავთ თქვენი მკურნალი ექიმი.
- თქვენს მკურნალ ექიმს შეუძლია შეგიცვალოთ დოზა, დროებით შეაჩეროს მკურნალობის კურსი, ან სამუდამოდ შეწყვიტოს ალექცენზათი მკურნალობა თუ მკურნალობის დროს გამოგივლინდათ გვერდითი ეფექტები.
- მიიღეთ ალექცენზა დღეში 2-ჯერ.
- მიიღეთ ალექცენზა საკვებთან ერთად.
- ალექცენზას კაფსულები გადაყლაპეთ მთლიანად. არ გახსნათ კაფსულები, ასევე არ გახსნათ რაიმე ხსნარში კაფსულას შიგთავსი.
- თუ ალექცენზას დოზა გამოტოვებთ, აღარ მიიღოთ გამოტოვებული დოზა. შემდგომი დოზა მიიღეთ სქემით განკუთვნილ დროს.
- ალექცენზას მიღების შემდეგ თუ განვითარდა გულისრევა, არ მიიღოთ სხვა დანამატებითი დოზა. შემდგომი დოზა მიიღეთ სქემით განკუთვნილ დროს.

**რას უნდა ვერიდოთ ალექცენზათი მკურნალობის დროს?**

- ალექცენზათი მკურნალობის დროს და ბოლო დოზის მიღებიდან 7 დღის მანძილზე მოერიდეთ მზის დასხივებას. თქვენ შეიძლება უფრო ადვილად მიიღოთ მზის დამწვრობა. გამოიყენეთ მზისგან დამცავი კრემები და ასევე ტუჩის საცხი SPF 50 -ით ან მეტი რომ კანი დაიცვათ მზის დამწვრობისგან.

**რა არის ალექცენზას შესაძლო გვერდითი ეფექტები?**

ალექცენზამ შესაძლოა გამოიწვიოს სერიოზული გვერდითი ეფექტები, როგორცაა:

- იხ. „რა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია უნდა ვიცოდეთ ალექცენზას შესახებ?“

ალექცენზას ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია:

- დაღლილობის გრძნობა
- ყაზხობა
- ხელების, ფეხების, კოჭების, სახის და თვალის ქუთუთოების შემუშება
- კუნთების ტკივილი(მიალგია), კუნთების სისუსტე. იხილეთ „რა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია უნდა ვიცოდეთ ალექცენზას შესახებ?“
- ანემია

აქ არ არის ჩამოთვლილი ყველა შესაძლო გვერდითი ეფექტი, რომლებიც შეიძლება განვითარდეს. დანამატებითი ინფორმაციისათვის, კითხვებით მიმართეთ თქვენს მკურნალ ექიმს ან ფარმაცევტს.

დაურეკეთ თქვენს მკურნალ ექიმს თუ რომელიმე გვერდითი ეფექტი თნ დაკავშირებით გაგიჩნდებათ შეკითხვა.

გვერდითი ეფექტი შესახებ შეტყობინება შეგიძლიათ გადასცეთ FDA at 1-800-FDA-1088.

**როგორ უნდა შევინახოთ ალექცენზა?**

- არ შეინახოთ ალექცენზა 86°F (30°C) მაღალ ტემპერატურაზე.
- შეინახეთ ალექცენზას კაფსულები თავდაპირველ ფლაკონში.
- შეინახეთ ალექცენზას კაფსულები მშრალ და სინათლისაგან დაცულ ადგილას.

შეინახეთ ალექცენზა და ასევე ყველა მედიკამენტი ბავშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას.

## **ზოგადი ინფორმაცია ალექცენზას უსაფრთხო და ეფექტური გამოყენების შესახებ**

წამლები ზოგჯერ ინიშნება სხვა მიზნით, არა მხოლოდ იმ ჩვენებებით, რომლებიც ჩამოთვლილია პაციენტისთვის განკუთვნილ მედიკამენტის გზამკვლევში. არ გამოიყენოთ ალექცენზა იმ მდგომარეობის სამკურნალოდ რის გამოც არ გაქვთ დანიშნული. არ გადასცეთ ალექცენზა სხვა პაციენტს თუნდაც მას აღნიშნებოდეს ისეთივე სიმპტომები როგორც თქვენ გაქვთ. მან შეიძლება დიდი ზიანი მოუტანოს მათ. თქვენ შეგიძლიათ თხოვოთ თქვენს ექიმს ან ფარმაცევტს, რომ მოგაწოდოთ ალექცენზაზე ანაბეჭადის პროფესიონალებისთვის განკუთვნილი ინფორმაცია.

## **რას შეიცავს ალექცენზა?**

აქტიური ნივთიერება: ალექტინიბი

არააქტიური ნივთიერებები: ლაქტოზასმონოჰიდრატი, ჰიდროქსიპროპილცელულოზა, ნატრიუმის ლაურული სულფატი, მაგნიუმის სტეარატი და კარბოქსიმეთილცელულოზა კალციუმი. კაფსულის გარსი შეიცავს: ჰიპროლოზა, კარაგინანი, კალიუმის ქლორიდი, ტიტანის დიოქსიდი, სიმინდის სახამებელი, და კარნაუბას ფისი. საბეჭდი მელანი შეიცავს: წითელი რკინის ოქსიდი (E172), ყვითელი რკინის ოქსიდი (E172), FD&C ლურჯი No. 2 ალუმინის შემცველი ლაქი (E132), კარნაუბას ფისი, თეთრი ფისი, და გლიცეროლმონოალეატი.

მწარმოებელი: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990  
ALECENSA® არის რეგისტრირებული სავაჭრო ნიშნით Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan  
©2017 Genentech, Inc.

დამატებითი ინფორმაციისთვის მიყევით ბმულს [www.ALECENSA.com](http://www.ALECENSA.com) or call 1-800-253-2367.

ზემოთ მოცემული პაციენტის გზამკვლევი დამტკიცებული U.S. Food and Drug Administration-განახლებულია: 11/2017