

Алеценза — Alecensa (Алектиниб)

Моноterapia местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный).

Владелец регистрационного удостоверения: F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)

Произведено: EXCELLA, GmbH & Co.KG (Германия)

Выпускающий контроль качества: F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)

Контакты для обращений: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)

Код АТХ: L01XE36 (Alectinib)

Активное вещество: алектиниб (alectinib) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Алеценза®

Капсулы твердые, размер 1, корпус и крышечка от белого до желтовато-белого цвета; на корпусе капсулы нанесена надпись «150 mg» черного цвета, на крышечке капсулы нанесена надпись «ALE» черного цвета; содержимое капсулы — порошок или скомковавшийся порошок от белого до светло-желтого цвета.

	1 капс.
алектиниба гидрохлорид	161.33 мг,
что соответствует содержанию алектиниба	150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 33.67 мг, гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) — 15 мг, натрия лаурилсульфат — 75 мг, кальция карбоксиметилцеллюлоза (кальция кармеллоза) — 43.35 мг,

магния стеарат — 1.65 мг.

Состав оболочки капсулы: каррагинан — 0.25 мг, калия хлорид — 0.42 мг, титана диоксид (E171) — 4.2 мг, воск карнаубский $<0.10^{10}$, крахмал кукурузный $<0.10^{10}$, гипромеллоза — 61.63 мг;

Состав чернил для нанесения надписи на капсуле: краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), алюминиевый лак FD&C Blue No.2 (E132), воск карнаубский, шеллак белый, глицерил моноолеат, 1-бутанол, спирт этиловый безводный.

8 шт. — упаковки ячейковые контурные (7) — пачки картонные с контролем первого вскрытия в виде голограммы (промежуточная упаковка) (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия в виде перфорации (потребительская упаковка).

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеинкиназы

Фармакологическое действие

Механизм действия

Алектиниб является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназ ALK (anaplastic lymphoma kinase) и RET (REarranged during Transfection). В доклинических исследованиях ингибирование активности тирозинкиназы ALK приводило к блокаде нисходящих сигнальных путей, включая STAT3 (переносчик сигнала и активатор транскрипции 3) и PI3K/AKT(фосфоинозитол-3-киназу/протеинкиназу B), и вызывало апоптоз опухолевых клеток.

В условиях *in vitro* и *in vivo* алектиниб проявлял активность в отношении мутантных форм фермента ALK, в т.ч. с мутациями, обуславливающими резистентность к кризотинибу.

Основной метаболит алектиниба — М4 — в условиях *in vitro* показал эффективность и активность, сопоставимую с алектинибом.

Согласно данным доклинических исследований алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина или BCRP (белка устойчивости рака молочной железы), выполняющих функцию белков-переносчиков в ГЭБ, и, таким образом, обладает способностью проникать в ЦНС и задерживаться в ней.

Алектиниб индуцирует регрессию опухоли на моделях ксенотрансплантатов опухоли у мышей, в т.ч. демонстрирует противоопухолевую активность в мозге и увеличивает выживаемость на моделях внутричерепных опухолей у животных.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели алектиниба и М4 оценивали у пациентов с ALK-положительным НМРЛ (немелкоклеточным раком легкого) и у здоровых добровольцев. Средние геометрические (коэффициент вариации, %) показатели C_{max} , C_{min} и $AUC_{0-12ч}$ в равновесном состоянии для алектиниба составляли приблизительно 665 нг/мл (44.3%), 572 нг/мл (47.8%) и 7430 нг×ч/мл (45.7%) соответственно. Средние геометрические показатели C_{max} , C_{min} и $AUC_{0-12ч}$ в равновесном состоянии для М4 составляли приблизительно 246 нг/мл (45.4%), 222 нг/мл (46.6%) и 2810 нг×ч/мл (45.9%), соответственно.

Всасывание

После перорального приема алектиниба у пациентов с ALK-положительным НМРЛ в дозе 600 мг 2 раза/сут после приема пищи отмечалось быстрое всасывание препарата. T_{max} — приблизительно от 4 до 6 ч.

При приеме алектиниба в дозе 600 мг 2 раза/сут равновесное состояние алектиниба достигается в течение 7 дней и остается неизменным, при этом согласно данным популяционного фармакокинетического анализа средний геометрический коэффициент накопления равен 5.6. Популяционный фармакокинетический анализ показал пропорциональность доз алектиниба в диапазоне от 300 мг до 900 мг после приема пищи.

У здоровых добровольцев абсолютная биодоступность при применении алектиниба после приема пищи составляла 36.9% (33.9-40.3%).

При однократном пероральном применении алектиниба в дозе 600 мг прием

высококалорийной пищи с большим содержанием жиров увеличивал экспозицию препарата в 3 раза по сравнению с приемом натошак (среднее геометрическое соотношение комбинированных показателей для алектиниба и М4 — $C_{\max}$: 3.31 [2.79-3.93], $AUC_{\inf}$: 3.11 [2.73-3.55]).

Распределение

Алектиниб и М4 имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови человека (>99%) независимо от концентрации действующего вещества. В условиях *in vitro* среднее соотношение концентраций в крови и в плазме человека составляет 2.64 и 2.50 для алектиниба и М4 соответственно (при клинически значимых концентрациях).

Средний геометрический V_{ss} алектиниба после в/в введения составлял 475 л, указывая на широкое распределение алектиниба в тканях.

Метаболизм

Исследования метаболизма в условиях *in vitro* показали, что изофермент CYP3A4 является основным изоферментом CYP (цитохрома P450), который опосредует метаболизм алектиниба и М4, при этом определено, что данный изофермент осуществляет 40-50% метаболизма в гепатоцитах человека. Согласно результатам исследования массового баланса алектиниб и М4 являлись основными циркулирующими веществами в плазме крови, их общее содержание составляло 76% от общей радиоактивности в плазме крови. Среднее геометрическое соотношение метаболит/препарат в равновесном состоянии – 0.399.

Выведение

У здоровых добровольцев после однократного перорального применения ^{14}C -меченого алектиниба большая часть радиоактивности была выявлена в кале (средняя степень извлечения 97.8%, диапазон 95.6-100%), минимальная – в моче (средняя степень извлечения 0.46%, диапазон 0.30-0.60%). Доля неизмененного алектиниба в кале составляла 84% от введенной дозы, а доля М4 составила 5.8%.

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа CL/F (кажущийся клиренс) алектиниба составлял 81.9 л/ч, М4 – 217 л/ч.

Индивидуальный расчетный средний геометрический $T_{1/2}$ алектиниба составлял 32.5 ч, М4 – 30.7 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста. Возраст не оказывает влияния на экспозицию алектиниба.

Пациенты детского возраста. Исследования фармакокинетики алектиниба у пациентов детского возраста (<18 лет) не проводились.

Пациенты с нарушением функции почек. Алектиниб и М4 выводятся почками в незначительных количествах в неизмененном виде (<0.2% дозы). Данные, полученные у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести, показывают, что нарушение функции почек не оказывает значительного влияния на фармакокинетику алектиниба. Специальные исследования фармакокинетики не проводились, данные популяционной фармакокинетики для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести отсутствуют, однако коррекции дозы у таких пациентов не требуется, поскольку алектиниб выводится почками в незначительной степени.

Пациенты с нарушением функции печени. Основным путем выведения алектиниба является печеночный метаболизм. У пациентов с нарушением функции печени возможно увеличение концентрации алектиниба и/или М4 в плазме крови. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа экспозиции алектиниба и М4 у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (общий билирубин на исходном уровне $\leq$ ВГН и активность АСТ $>$ ВГН или общий билирубин на исходном уровне >1.0 - $1.5 \times$ ВГН и любая активность АСТ на исходном уровне) соответствовали таковым у пациентов с нормальной функцией печени (общий билирубин $\leq$ ВГН и активность АСТ $\leq$ ВГН).

После однократного перорального приема алектиниба в дозе 300 мг пациентами с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) C_{max} алектиниба была такой же как и у здоровых добровольцев; AUC_{inf} у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью) была в 2.2 раза выше, чем у

здоровых добровольцев, а $C_{\max}$ и $AUC_{\inf}$ для М4 были на 39% и 34% ниже соответственно. Таким образом, общая комбинированная экспозиция для алектиниба и М4 ($AUC_{\inf}$) была в 1.8 раз выше у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами.

В ходе изучения применения препарата у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) наблюдалась умеренно повышенная экспозиция алектиниба по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью), в целом, не отмечалось отклонений в показателях билирубина, альбумина или протромбинового времени, что указывает на их возможное неполное соответствие пациентам с нарушением функции печени умеренной степени тяжести со сниженной метаболической способностью.

Показания препарата Алеценза®

- монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный).