

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alecensa 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа алектинибов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg алектиниб (alectinib).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 33,7 mg лактоза (като монохидрат) и 6 mg натрий (като натриев лаурилсулфат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Бяла твърда капсула с дължина 19,2 mm, с „ALE“, отпечатано с черно мастило върху капачето, и „150 mg“, отпечатано с черно мастило върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Адювантно лечение на резециран недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД)

Alecensa като монотерапия е показан за адювантно лечение след пълна резекция на тумора при възрастни пациенти с ALK-позитивен НДКРБД с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1 за критерии на подбор).

Лечение на авансирал НДКРБД

Alecensa като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с ALK-позитивен, авансирал НДКРБД

Alecensa като монотерапия е показан за лечението на възрастни пациенти с ALK-позитивен, авансирал НДКРБД, лекувани преди това с кризотиниб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Alecensa трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Необходим е валидиран тест за ALK за подбор на пациенти с ALK-позитивен НДКРБД. ALK-позитивният статус на НДКРБД трябва да се установи преди започване на терапия с Alecensa.

Дозировка

Препоръчителната доза Alecensa е 600 mg (четири капсули от 150 mg), приемани два пъти дневно с храна (обща дневна доза 1 200 mg).

Пациенти с подлежащо тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) трябва да получават начална доза 450 mg два пъти дневно с храна (обща дневна доза 900 mg).

Продължителност на лечението

Адювантно лечение на резециран НДКРБД

Лечението с Alecensa трябва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 2 години.

Лечение на авансирал НДКРБД

Лечението с Alecensa трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Закъснение или пропускане на дози

Ако се пропусне планирана доза Alecensa, пациентите могат да компенсират тази доза, освен ако следващата доза не трябва да се приеме до 6 часа. Пациентите не трябва да приемат две дози едновременно, за да компенсират пропуснатата доза. Ако след приема на доза Alecensa настъпи повръщане, пациентите трябва да приемат следващата доза в планираното време.

Коригиране на дозата

Лечението на нежеланите събития може да налага понижаване на дозата, временно прекъсване или преустановяване на лечението с Alecensa. Дозата на Alecensa трябва да се понижи със стъпки по 150 mg два пъти дневно въз основа на поносимостта. Лечението с Alecensa трябва трайно да се преустанови, ако пациентите не могат да понесат доза от 300 mg два пъти дневно.

Препоръка за изменение на дозата е дадена по-долу в Таблицы 1 и 2.

Таблица 1 Схема за понижаване на дозата

Схема за понижаване на дозата	Дозово ниво
Доза	600 mg два пъти дневно
Първо понижаване на дозата	450 mg два пъти дневно
Второ понижаване на дозата	300 mg два пъти дневно

Таблица 2 Препоръка за изменение на дозата при определени нежелани лекарствени реакции (вж. точки 4.4 и 4.8)

Степен по СТСАЕ	Лечение с Alecensa
Интерстициална белодробна болест (ИББ)/ пневмонит от всякаква степен на тежест	Незабавно прекъснете и трайно преустановете лечението с Alecensa, ако не са идентифицирани други потенциални причини за ИББ/ пневмонит.
Повишение на ALT или AST > 5 пъти над ГГН с общ билирубин ≤ 2 пъти над ГГН	Временно преустановете до възстановяване до изходно ниво или ≤ 3 пъти над ГГН, след това подновете с намалена доза (вж. Таблица 1).
Повишение на ALT или AST > 3 пъти над ГГН с повишение на общия билирубин > 2 пъти над ГГН при липса на холестаза или хемолиза	Трайно преустановете Alecensa.
Брадикардия ^a степен 2 или степен 3 (симптоматична, може да бъде тежка и медицински значима, показана медицинска интервенция)	Временно преустановете до възстановяване до (безсимптомна) брадикардия ≤ степен 1 или до сърдечна честота ≥ 60 удара/мин. Оценете едновременно прилаганите лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват брадикардия, както и антихипертензивните лекарствени продукти. Ако се установи едновременно прилаган лекарствен продукт, който допринася за брадикардията, и той се преустанови или дозата му се коригира, подновете с предишната доза след възстановяване до (безсимптомна) брадикардия ≤ степен 1 или до сърдечна честота ≥ 60 удара/мин. Ако не се установи едновременно прилаган лекарствен продукт, който допринася за брадикардията, или ако допринасящите едновременно прилагани лекарствени продукти не се преустановят или дозата не се коригира, подновете с намалена доза (вж. Таблица 1) след възстановяване до (безсимптомна) брадикардия ≤ степен 1 или до сърдечна честота ≥ 60 удара/мин.

Степен по СТСАЕ	Лечение с Alecensa
Брадикардия ^a степен 4 (животозастрашаващи последствия, показана спешна интервенция)	Трайно преустановете, ако не се установи едновременно прилаган лекарствен продукт, който допринася за брадикардията. Ако се идентифицира и преустанови едновременно прилаган лекарствен продукт, който допринася за брадикардията, или дозата му се коригира, подновете с намалена доза (вж. Таблица 1) след възстановяване до (безсимптомна) брадикардия ≤ степен 1 или до сърдечна честота ≥ 60 удара/мин., с често проследяване, както е клинично показано. Трайно преустановете в случай на рецидив.
Повишаване на СРК > 5 пъти над ГГН	Временно преустановете до пълно възстановяване до изходното ниво или до ≤ 2,5 пъти над ГГН, след което подновете със същата доза.
Повишаване на СРК > 10 пъти над ГГН, или повторно повишаване на СРК > 5 пъти над ГГН	Временно преустановете до пълно възстановяване до изходното ниво или до ≤ 2,5 пъти над ГГН, след което подновете с намалена доза, съгласно Таблица 1.
Хемолитична анемия с хемоглобин < 10 g/dl (степен ≥ 2)	Временно преустановете до възстановяване, след което подновете с намалена доза (вж. Таблица 1)

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; СРК = креатин фосфокиназа; СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events); ИББ = интерстициална белодробна болест; ГГН = горна граница на нормата

^a Сърдечна честота под 60 удара в минута (удара/мин).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с подлежащо чернодробно увреждане от лека (Child-Pugh A) или умерена (Child-Pugh B) степен. Пациенти с подлежащо тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) трябва да получават начална доза 450 mg два пъти дневно (обща доза 900 mg) (вж. точка 5.2). При всички пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва подходящо проследяване (напр. маркери на чернодробната функция), вижте точка 4.4.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Alecensa не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Тъй като обаче елиминирането на алектиниб чрез бъбреците е пренебрежимо малко, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ограничените данни за безопасност и ефикасност на Alecensa при пациенти на възраст 65 и повече години не предполагат необходимост от коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Липсват данни при пациенти на възраст над 80 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Alecensa при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Изключително високо телесно тегло (> 130 kg)

Въпреки че фармакокинетичните (ФК) симулации с Alecensa не показват ниска експозиция при пациенти с изключително високо телесно тегло (т.е. > 130 kg), алектиниб има голям обем на разпределение и в клиничните проучвания с алектиниб са включени пациенти с телесно тегло в границите 36,9 – 123 kg. Липсват данни при пациенти с телесно тегло над 130 kg.

Начин на приложение

Alecensa е предназначен за перорално приложение. Твърдите капсули трябва да се гълтат цели и не трябва да се отварят или разтварят. Те трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към алектиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

Случаи на ИББ/пневмонит се съобщават при клиничните изпитвания с Alecensa (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за белодробни симптоми, показателни за пневмонит. Alecensa трябва незабавно да се прекъсне при пациентите с диагностицирана ИББ/пневмонит и трябва трайно да се преустанови, ако не се установят други потенциални причини за ИББ/пневмонит (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност

Повишения на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) по-големи от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН), както и повишения на билирубина повече от 3 пъти над ГГН са настъпили при пациенти в основните клинични изпитвания с Alecensa (вж. точка 4.8). По-голямата част от тези събития са настъпили през първите 3 месеца от лечението. В основните клинични изпитвания се съобщава, че трима пациенти с повишения на AST/ALT степен 3 – 4 са имали лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане. Едновременно повишения на ALT или AST, по-големи или равни на 3 пъти над ГГН и общ билирубин, по-висок или равен на 2 пъти над ГГН при нормална алкална фосфатаза, са наблюдавани при един пациент, лекуван в клиничните изпитвания с Alecensa.

Чернодробната функция, включително ALT, AST и общ билирубин, трябва да се проследява на изходно ниво и след това през 2 седмици по време на първите 3 месеца на лечение. След това проследяването трябва да се извършва периодически, тъй като събития могат да настъпят и след 3 месеца, с по-често тестване при пациенти, които развият повишение на аминотрансферазите и билирубина. Според тежестта на нежеланата лекарствена реакция приложението на Alecensa трябва да се прекъсне и да се поднови с намалена доза, или трайно да се преустанови, както е описано в Таблица 2 (вж. точка 4.2).

Тежка миалгия и повишаване на креатин фосфокиназата (СРК)

Миалгия или мускулно-скелетна болка се съобщават при пациенти в основните изпитвания с Alecensa, включително събития степен 3 (вж. точка 4.8).

Повишения на СРК са настъпили в основните изпитвания с Alecensa, включително събития степен 3 (вж. точка 4.8). Медиана на времето до повишение на СРК степен ≥ 3 е 15 дни в клинични изпитвания (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Нивата на СРК трябва да се оценяват на всеки две седмици през първия месец от лечението и според клиничните показания при пациенти, които съобщават за симптоми. В зависимост от тежестта на повишението на СРК, Alecensa трябва да се преустанови, а след това да се възобнови или дозата да се намали (вж. точка 4.2).

Брадикардия

Симптоматична брадикардия може да възникне при лечение с Alecensa (вж. точка 4.8). Сърдечната честота и кръвното налягане трябва да се проследяват, както е клинично показано. Не се налага изменение на дозата в случай на безсимптомна брадикардия (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат симптоматична брадикардия или животозастрашаващи събития, трябва да се направи оценка на едновременно прилаганите лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват брадикардия, както и на антихипертензивните лекарствени продукти, и лечението с Alecensa трябва да се коригира, както е описано в Таблица 2 (вж. точки 4.2 и 4.5 „субстрати на P-gp“ и „субстрати на BCRP“).

Хемолитична анемия

Хемолитична анемия се съобщава с Alecensa (вж. точка 4.8). Ако концентрацията на хемоглобин е под 10 g/dl и има съмнения за хемолитична анемия, Alecensa трябва временно да се преустанови и да се започнат подходящи лабораторни изследвания. Ако се потвърди хемолитична анемия, Alecensa трябва да се поднови с намалена доза след възстановяване, както е описано в Таблица 2 (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревна перфорация

Съобщават се случаи на стомашно-чревна перфорация при пациенти, лекувани с алектиниб, с повишен риск (напр. анамнеза за дивертикулит, метастази в стомашно-чревния тракт, съпътстваща употреба на лекарствени продукти с установен риск от стомашно-чревна перфорация). При пациенти със стомашно-чревна перфорация трябва да се обмисли преустановяване на Alecensa. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на стомашно-чревна перфорация и да бъдат посъветвани незабавно да потърсят консултация в случай на поява.

Фоточувствителност

Съобщава се за чувствителност към слънчева светлина при приложение на Alecensa (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват продължително излагане на слънце, докато приемат Alecensa, и в продължение най-малко на 7 дни след преустановяване на лечението. Пациентите трябва също да бъдат съветвани да използват широкоспектърно слънцезащитно средство против ултравиолетови лъчи А (UVA)/ ултравиолетови лъчи В (UVB) и балсам за устни (слънцезащитен фактор [SPF] ≥ 50), които да помогнат за предпазване от потенциално слънчево изгаряне.

Ембриофетална токсичност

Alecensa може да предизвика фетално увреждане, когато се прилага на бременни жени. Пациентките с детероден потенциал, получаващи Alecensa, трябва да използват високоефективни контрацептивни методи по време на лечението и в продължение най-малко на 5 седмици след последната доза Alecensa (вж. точки 4.5, 4.6 и 5.3). Пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и най-малко 3 месеца след последната доза Alecensa (вж. точки 4.6 и 5.3).

Непоносимост към лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, вроден лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 48 mg натрий в една дневна доза (1 200 mg), еквивалентен на 2,4% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий при възрастни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху алектиниб

Според *in vitro* данни CYP3A4 е основният ензим, медиращ метаболизма на алектиниб и неговия основен активен метаболит М4, като CYP3A допринася за 40% – 50% от общия чернодробен метаболизъм. *In vitro* М4 е показал подобна сила на действие и активност срещу ALK.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение веднъж дневно на многократни перорални дози 600 mg рифампицин, силен индуктор на CYP3A, с единична перорална доза от 600 mg алектиниб намалява C_{max} и AUC_{inf} на алектиниб съответно с 51% и 73% и повишава C_{max} и AUC_{inf} на М4 съответно 2,20 и 1,79 пъти. Ефектът върху комбинираната експозиция на алектиниб и М4 е незначителен като C_{max} и AUC_{inf} се намаляват съответно с 4% и 18%. Въз основа на ефектите върху комбинираната експозиция на алектиниб и М4, не се налага коригиране на дозата, когато Alecensa се прилага едновременно с индуктори на CYP3A. Препоръчва се подходящо проследяване при пациенти, които приемат едновременно силни индуктори на CYP3A (включващи, но не ограничени до карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)).

Инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение два пъти дневно на многократни перорални дози 400 mg позаконазол, силен инхибитор на CYP3A, с единична перорална доза от 300 mg алектиниб повишава експозицията на алектиниб C_{max} и AUC_{inf} съответно 1,18 и 1,75 пъти и намалява C_{max} и AUC_{inf} на М4 съответно с 71% и 25%. Ефектът върху комбинираната експозиция на алектиниб и М4 е незначителен като C_{max} се намалява със 7% и AUC_{inf} се увеличава 1,36 пъти. Въз основа на ефектите върху комбинираната експозиция на алектиниб и М4, не се налага коригиране на дозата, когато Alecensa се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A. Препоръчва се подходящо проследяване при пациенти, които приемат едновременно силни инхибитори на CYP3A (включващи, но не ограничени до ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, грейпфрут или горчиви портокали).

Лекарствени продукти, които повишават стомашното pH

Многократното приложение на дози езомепразол, инхибитор на протонната помпа, 40 mg веднъж дневно не показва клинично значим ефект върху комбинираната експозиция на алектиниб и М4. Поради това, не се налага коригиране на дозата, когато Alecensa се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа или други лекарствени продукти, които повишават стомашното pH (напр. антагонисти на H₂ рецепторите или антиацитиди).

Ефект на транспортерите върху разпределението на алектиниб

М4 е субстрат на Р-гликопротеин (Р-gp). Тъй като алектиниб инхибира Р-gp, не се очаква едновременното лечение с Р-gp инхибитори да има значим ефект върху експозицията на М4.

Ефекти на алектиниб върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP

In vitro алектиниб и М4 показват слабо, зависещо от времето инхибиране на CYP3A4, а алектиниб в клинични концентрации показва слаб индукционен потенциал по отношение на CYP3A4 и CYP2B6.

Многократното приложение на дози 600 mg алектиниб не повлияват експозицията на мидазолам (2 mg), който е чувствителен субстрат на CYP3A. Поради това не се налага коригиране на дозата при едновременно приложение на субстрати на CYP3A.

Не може напълно да се изключи рискът за индукция на CYP2B6 и ензимите, регулирани от прегнановия X рецептор (PXR), освен CYP3A4. Ефективността на пероралните контрацептиви може да бъде намалена при едновременното им приложение.

Субстрати на P-гр

In vitro алектиниб и неговият основен активен метаболит М4 са инхибитори на ефлуксия транспортър P-гр. Поради това алектиниб и М4 може да имат потенциал да повишават плазмените концентрации на едновременно прилагани субстрати на P-гр. Когато Alecensa се прилага едновременно със субстрати на P-гр (напр. дигоксин, дабигатран етексилат, топотекан, сиролимус, еверолимус, нилотиниб и лапатиниб), се препоръчва подходящо мониториране.

Субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP)

In vitro алектиниб и М4 са инхибитори на ефлуксия транспортър BCRP. Поради това алектиниб и М4 може да имат потенциал да повишават плазмените концентрации на едновременно прилагани субстрати на BCRP. Когато Alecensa се прилага едновременно със субстрати на BCRP (напр. метотрексат, митоксантрон, топотекан и лапатиниб), се препоръчва подходящо мониториране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато се лекуват с Alecensa (вж. точка 4.4).

Контрацепция при пациентки

Пациентките с детероден потенциал, получаващи Alecensa, трябва да използват високоефективни контрацептивни методи по време на лечението и в продължение най-малко на 5 седмици след последната доза Alecensa (вж. точка 4.4 и 4.5).

Контрацепция при пациенти от мъжки пол

Пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и най-малко 3 месеца след последната доза Alecensa (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на алектиниб при бременни жени. Въз основа на механизма си на действие алектиниб може да предизвика фетално увреждане, когато се прилага при бременна жена. Проучванията при животни показат репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Пациентки, които забременеят по време на прием на Alecensa или 5 седмици след последната доза Alecensa, трябва да се свържат със своя лекар и трябва да бъдат уведомени за потенциалната вреда за плода.

Пациенти от мъжки пол с партньорки, които забременеят, докато мъжът приема Alecensa или през 3-те месеца след последната доза, трябва да се свържат с лекаря си, а партньорката им

трябва да потърси лекарски съвет поради потенциалното увреждане на плода, дължащо се на анеугенния потенциал на продукта (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали алектиниб и/или метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Майките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят, докато получават Alecensa.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни за оценка на ефекта на алектиниб. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивни органи при мъжки и женски животни в общите токсикологични проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Alecensa повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Необходимо е внимание при шофиране или работа с машини, тъй като пациентите може да получат симптоматична брадикардия (напр. синкоп, замайване, хипотония) или зрителни нарушения, докато приемат Alecensa (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните, описани по-долу, отразяват експозицията на Alecensa при 533 пациенти с резециран или авансирал ALK-позитивен НДКРБД. Тези пациенти са получили препоръчителната доза Alecensa 600 mg два пъти дневно в основните клинични изпитвания за адювантно лечение на резециран НДКРБД (BO40336, ALINA) или за лечение на авансирал НДКРБД (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673). Вижте точка 5.1 за допълнителна информация относно участниците в клиничното изпитване.

В BO40336 (ALINA; N=128) медианата на продължителност на експозицията на Alecensa е 23,9 месеца. При BO28984 (ALEX; N=152) медианата на продължителност на експозицията на Alecensa е 28,1 месеца. В клиничните изпитвания фаза II (NP28761, NP28673; N = 253) медианата на продължителност на експозиция на Alecensa е 11,2 месеца.

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 20\%$) са запек, мигалгия, оток, анемия, обрив, повишен билирубин, повишена ALT и повишена AST.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В Таблица 3 са изброени НЛР, възникнали при пациенти, получавали Alecensa в клинични изпитвания (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

НЛР, изброени в Таблица 3, са представени по системо-органен клас и категория по честота, определени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). В рамките на всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната честота и тежест. Във всяка група с една и съща честота и тежест нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 НЛР, съобщени в клинични изпитвания с Alecensa (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533)

Системо-органен клас НЛР (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Категория по честота (всички степени)	Категория по честота (степени 3 – 4)
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия ¹⁾	Много чести	Чести
Хемолитична анемия ²⁾	Чести	- *
Нарушения на нервната система		
Дисгеузия ³⁾	Чести	Нечести
Нарушения на очите		
Нарушения на зрението ⁴⁾	Чести	- *
Сърдечни нарушения		
Брадикардия ⁵⁾	Много чести	- *
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Интерстициална белодробна болест/пневмонит	Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	Много чести	Нечести
Повръщане	Много чести	Нечести
Запек	Много чести	Нечести
Гадене	Много чести	Нечести
Стоматит ⁶⁾	Чести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения		
Повишена AST	Много чести	Чести
Повишена ALT	Много чести	Чести
Повишен билирубин ⁷⁾	Много чести	Чести
Повишена алкална фосфатаза	Много чести	Нечести
Лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане ⁸⁾	Нечести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ⁹⁾	Много чести	Чести
Фоточувствителност	Чести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Миалгия ¹⁰⁾	Много чести	Нечести
Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Много чести	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Остро бъбречно увреждане	Нечести	Нечести ^{**}
Повишен креатинин в кръвта	Чести	Нечести ^{**}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Оток ¹¹⁾	Много чести	Нечести
Изследвания		
Повишено тегло	Много чести	Нечести
Метаболизъм и хранителни разстройства		
Хиперурикемия ¹²⁾	Чести	- *

* Не са наблюдавани НЛР степен 3 – 4.

** Включва едно събитие степен 5 (наблюдаван при авансирал НДКРБД).

1) включва случаи на анемия, намален хемоглобин и нормохромна нормоцитна анемия.

2) случаи се съобщават в проучване BO40336 (N=128).

3) включва случаи на дисгеузия, хипогеузия и нарушение на вкуса.

4) включва случаи на замъглено зрение, зрително нарушение, мътнини в стъкловидното тяло, намалена зрителна острота, астигматизъм, диплопия, фотофобия и фотопсия.

- 5) включва случаи на брадикардия и синусова брадикардия.
- 6) включва случаи на стоматит и язви в устата.
- 7) включва случаи на повишен билирубин в кръвта, хипербилирубинемия, повишен конюгиран билирубин и повишен неконюгиран билирубин в кръвта.
- 8) включва двама пациенти със съобщен термин по MedDRA лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, както и един пациент със съобщено повишаване на AST и ALT степен 4, който има лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, документирано с чернодробна биопсия.
- 9) включва случаи на обрив, макуло-папулозен обрив, акнеiformен дерматит, еритем, генерализиран обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, макулозен обрив, ексфолиативен обрив и еритематозен обрив.
- 10) включва случаи на миалгия, мускулно-скелетна болка и артралгия.
- 11) включва случаи на периферен оток, оток, генерализиран оток, оток на клепачите, периорбитален оток, лицев оток, локализиран оток, периферно подуване, подуване на лицето, подуване на устните, подуване, подуване на ставите и подуване на клепачите.
- 12) включва случаи на хиперурикемия и повишена пикочна киселина в кръвта.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

В клиничните изпитвания ИББ/пневмонит възниква при 1,3% от пациентите, лекувани с Alecensa, 0,4% от тези случаи са степен 3 и прекъсване на лечението поради ИББ/пневмонит настъпва при 0,9% от пациентите. В клиничното изпитване фаза III BO28984, не са наблюдавани случаи на ИББ/пневмонит степен 3 или 4 при пациенти, получаващи Alecensa, спрямо 2,0% от пациентите, получаващи кризотиниб. Няма случаи на ИББ с летален изход в нито едно от клиничните изпитвания. Пациентите трябва да се проследяват за белодробни симптоми, показателни за пневмонит (вж. точки 4.2 и 4.4).

Хепатотоксичност

В клиничните изпитвания трима пациенти са имали документирано лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (включително двама пациенти с докладвано лекарство-индуцирано чернодробно увреждане и един пациент с докладвано повишение степен 4 на AST и ALT, които са имали лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, документирано с чернодробна биопсия). Повишени нива на AST и ALT (съответно 22,7% и 20,1%) се съобщават като нежелана реакция при пациенти, лекувани с Alecensa в клинични изпитвания. Повечето от тези събития са с интензитет степен 1 и 2, а събития степен ≥ 3 се съобщават съответно при 3,0% и 3,2% от пациентите за повишени нива на AST и ALT. Събитията основно възникват през първите 3 месеца на лечение, обикновено са преходни и отзвучават при временно прекъсване на лечението с Alecensa (съобщени съответно при 2,3% и 3,6% от пациентите) или при понижаване на дозата (съответно 1,7% и 1,5%). Повишенията на AST и ALT са довели до прекъсване на лечението с Alecensa съответно при 1,1% и 1,3% от пациентите. Повишение на ALT и AST степен 3 или 4 за всяко е наблюдавано при 5% от пациентите, получаващи Alecensa, спрямо 16% и 11% от пациентите, получаващи кризотиниб, в клинично изпитване фаза III BO28984.

Повишения на билирубина се съобщават като нежелана реакция при 25,1% от пациентите, лекувани с Alecensa в клинични изпитвания. Повечето от събитията са с интензитет степен 1 и 2; събития степен ≥ 3 се съобщават при 3,4% от пациентите. Събитията основно възникват през първите 3 месеца на лечение, обикновено са преходни и по-голяма част отзвучават при промяна на дозата. При 7,7% от пациентите, повишенията на билирубина са довели до промяна на дозата, а при 1,5% повишенията на билирубина са довели до прекъсване на лечението с Alecensa. В клиничното изпитване фаза III BO28984, повишения на билирубин степен 3 или 4 са настъпили при 3,9% от пациентите, получаващи Alecensa, спрямо нито един пациент, получаващ кризотиниб.

Едновременни повишения на ALT или AST, по-големи или равни на три пъти над ГГН, и общ билирубин, по-висок или равен на два пъти над ГГН при нормална алкална фосфатаза, са наблюдавани при един пациент (0,2%), лекуван в клиничните изпитвания с Alecensa.

Трябва да се проследява чернодробната функция на пациентите, включително ALT, AST и общия билирубин, както е отбелязано в точка 4.4, и да се лекуват, както се препоръчва в точка 4.2.

Брадикардия

Случаи на брадикардия (11,1%) степен 1 или 2 се съобщават при пациенти, лекувани с Alecensa в клинични изпитвания. Няма пациенти, получили събития с тежест степен ≥ 3 . 102 от 521 пациенти (19,6%), лекувани с Alecensa, за които са налични серийни ЕКГ, са имали стойности на сърдечната честота след приема под 50 удара в минута (bpm). В клинично изпитване фаза III BO28984, 15% от пациентите, лекувани с Alecensa, са имали стойности на сърдечната честота след приема под 50 bpm спрямо 21% от пациентите, лекувани с кризотиниб. Пациентите, които развият симптоматична брадикардия, трябва да се лекуват, както е препоръчано в точки 4.2 и 4.4. Нито един от случаите с брадикардия не е довел до прекъсване на лечението с Alecensa.

Тежка миалгия и повишения на СРК

Случаи на миалгия (34,9%), включващи събития на миалгия (24,0%), артралгия (16,1%) и мускулно-скелетна болка (0,9%), се съобщават при пациентите, лекувани с Alecensa в клинични изпитвания. Повечето събития са степен 1 или 2, а петима пациенти (0,9%) имат събитие степен 3. Промяна на дозата при лечение с Alecensa поради тези нежелани събития се е наложило при девет пациенти (1,7%). Лечението с Alecensa не е прекъснато поради тези събития на миалгия. Повишения на СРК са настъпили при 55,6% от 491 пациенти с налични лабораторни данни за СРК в клинични изпитвания с Alecensa. Честотата на повишаване на СРК степен ≥ 3 е 5,5%. Медиана на времето до повишаване на СРК степен ≥ 3 е 15 дни в изпитвания. Промяна на дозата поради повишаване на СРК е имало при 5,3% от пациентите. Лечението с Alecensa не е прекъсвано поради повишение на СРК. В клинично изпитване BO28984 тежка артралгия се съобщава при един пациент (0,7%) в рамото с алектиниб и при двама пациенти (1,3%) в рамото с кризотиниб. Повишение на СРК степен ≥ 3 се съобщава при 3,9% от пациентите, получаващи Alecensa и 3,3% от пациентите, получаващи кризотиниб.

Хемолитична анемия

Хемолитична анемия е наблюдавана при 3,1% от пациентите, лекувани с Alecensa в условията на клинично изпитване. Тези случаи са били степен 1 или 2 (несериозни) и не са довели до прекратяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Стомашно-чревни ефекти

Най-често съобщаваните реакции от страна на стомашно-чревния (СЧ) тракт са запек (38,6%), гадене (17,4%), диария (17,4%) и повръщане (12,0%). Повечето от тези събития са с лека или умерена тежест; събития степен 3 се съобщават за диария (0,9%), гадене (0,4%), повръщане (0,2%) и запек (0,4%). Тези събития не са довели до прекъсване на лечението с Alecensa. Медианата на времето до настъпване на събития на запек, гадене, диария и/или повръщане в клинични изпитвания е 21 дни. Честотата на събитията намалява след първия месец от лечението. В клинично изпитване фаза III BO28984 събития степен 3 и 4 на гадене, диария и запек се съобщават при един пациент (0,7%) в рамото с алектиниб, а честотата на събития степен 3 и 4 на гадене, диария и повръщане в рамото с кризотиниб е съответно 3,3%, 2,0% и 3,3%.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Пациенти, които получат предозиране, трябва да се наблюдават внимателно и да се назначат общи поддържащи грижи. Няма специфичен антидот при предозиране с Alecensa.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитор на протеин киназата; АТС код: L01ED03.

Механизъм на действие

Алектиниб е високо селективен и мощен инхибитор на ALK и тирозин киназите за пренареждане при трансфекция (RET). В предклиничните проучвания инхибиране на активността на ALK тирозин киназата води до блокиране на низходящите сигнални пътища, включително сигналния трансдуктор и активатор на транскрипцията 3 (STAT 3) и фосфоинозитид 3-киназата (PI3K)/протеин киназа B (AKT), и индукция на смърт на туморните клетки (апоптоза).

Алектиниб показва *in vitro* и *in vivo* активност срещу мутантните форми на ензима ALK, включително мутации, отговорни за резистентността към кризотиниб. Главният метаболит на алектиниб (M4) показва *in vitro* подобна сила на действие и активност.

Според предклиничните данни алектиниб не е субстрат на P-gp или BCRP, които са ефлуксни транспортери в кръвно-мозъчната бариера, и поради това той може да се разпредели и да се задържи в централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Адювантно лечение на резециран ALK-позитивен НДКРБД

Ефикасността на Alecensa за адювантно лечение на пациенти с ALK-позитивен НДКРБД след пълна резекция на тумора е установена в глобално рандомизирано отворено клинично изпитване фаза III (BO40336; ALINA). Подходящите пациенти трябва да имат НДКРБД стадий IB (тумори ≥ 4 cm) - стадий IIIA според 7-мо издание на Съюз за международен контрол на рака/Обединен американски комитет по система за стадиране на рак (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)), с ALK-позитивно заболяване, идентифицирано чрез извършен на място ALK тест с CE маркировка или централно извършен чрез имунохистохимичен (ИHC) анализ Ventana ALK (D5F3).

Следните критерии за подбор определят пациентите с висок риск от рецидив, които са включени в терапевтичното показание и отразяват популацията пациенти с НДКРБД стадий IB (тумори ≥ 4 cm) – IIIA, съгласно критериите за стадиране на 7-мо издание на UICC/AJCC:

Размер на тумора ≥ 4 cm; или тумори с всякакъв размер, които са придружени от статус N1 или N2; или тумори, които са инвазивни в гръдните структури (директно навлизат в париеталната плевра, гръдната стена, диафрагмата, диафрагмалния нерв, медиастиналната плевра, париеталния перикард, медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, тялото на прешлен, карината); или тумори, които включват главния бронх < 2 cm дистално от карината, но без засягане на карината; или тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит на целия бял дроб; или тумори с отделен(ни) възел(ли) в същия лоб или различен ипсилатерален лоб като първичния.

Проучването не включва пациенти, които са имали статус N2 с тумори, също инвазиращи медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв,

хранопровода, тялото на прешлен, карината или с отделен(ни) туморен(ни) възел(ли) в различен ипсилатерален лоб.

Пациентите са били рандомизирани (1:1) да получат Alecensa или химиотерапия на базата на платина след резекция на тумора. Рандомизацията е била стратифицирана по раса (азиатци и с произход, различен от азиатски) и стадий на заболяването (IB, II и IIIA). Alecensa е прилаган в препоръчителната перорална доза от 600 mg два пъти дневно в продължение на общо 2 години или до рецидив на заболяването, или неприемлива токсичност. Химиотерапията на базата на платина е прилагана интравенозно в продължение на 4 цикъла, като всеки цикъл е траел 21 дни, съгласно една от следните схеми:

Цисплатин 75 mg/m² в Ден 1 плюс винорелбин 25 mg/m² в Ден 1 и 8
 Цисплатин 75 mg/m² в Ден 1 плюс гемцитабин 1 250 mg/m² в Ден 1 и 8
 Цисплатин 75 mg/m² в Ден 1 плюс пеметрексед 500 mg/m² в Ден 1

В случай на непоносимост към схемата на базата на цисплатин, вместо цисплатин е прилаган карбоплатин в горните комбинации при доза, водеща до площ несвързан карбоплатин в плазмата/време (AUC) 5 mg/ml/min или AUC 6 mg/ml/min.

Първичната крайна точка за ефикасност е била преживяемостта без заболяване (DFS) според оценката на изследователя. DFS се определя като времето от датата на рандомизация до датата на настъпване на някое от следните събития: първи документиран рецидив на заболяването, нов първичен НДКРБД или смърт по каквато и да е причина, което от тези събития настъпи първо. Вторичните и експлораторните крайни точки за ефикасност са общата преживяемост (OS) и времето до рецидив в ЦНС или смърт (CNS-DFS).

Проучени са общо 257 пациента: 130 пациенти са рандомизирани в рамото на Alecensa, а 127 пациенти са рандомизирани в рамото на химиотерапия. Като цяло медианата на възрастта е 56 години (граница: 26 до 87), като 24% са ≥ 65 години, 52% са жени, 56% са азиатци, 60% никога не са пушили, 53% са имали ECOG PS 0, 10% от пациентите са имали заболяване стадий IB, 36% стадий II, а 54% стадий IIIA.

ALINA е демонстрирало статистически значимо подобрене на DFS при пациентите, лекувани с Alecensa, в сравнение с пациентите, лекувани с химиотерапия в (ITT) популациите пациенти със стадий II-IIIA и стадий IB (≥ 4 cm) - IIIA. Данните за OS не са били достатъчни по време на анализа на DFS, като общо са съобщени 2,3% смъртни случаи. Медианата на продължителност на проследяването на преживяемостта е била 27,8 месеца в рамото на Alecensa и 28,4 месеца в рамото на химиотерапия.

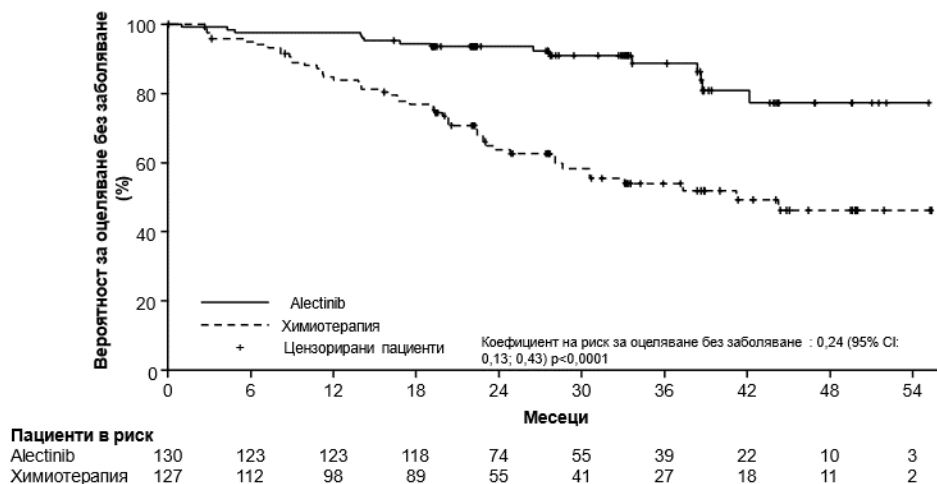
Резултатите за ефикасност за DFS са обобщени в Таблица 4 и Фигура 1.

Таблица 4 Резултати за DFS, оценени от изследователя в ALINA

Параметър на ефикасност	Стадий II-IIIA		ITT популация	
	Alecensa N=116	Химиотерапия N=115	Alecensa N=130	Химиотерапия N=127
Брой събития на DFS (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Медиана на DFS, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8, NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28.5, NE)
Стратифициран HR (95% CI)*	0,24 (0,13, 0,45)		0,24 (0,13, 0,43)	
p-стойност (log-rank)*	<0,0001		<0,0001	

DFS = преживяемост без заболяване; ITT = подлежаща на лечение; CI = доверителен интервал; NE = не може да се изчисли; HR = коефициент на риск *стратифициран по раса в Стадий II-IIIА, стратифициран по раса и стадий в Стадий IB-IIIА.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за DFS, оценена от изследователя в ITT -популацията



Лечение на авансирал ALK-позитивен НДКРБД

Нелекувани преди това пациенти

Безопасността и ефикасността на Alecensa са проучени в едно глобално рандомизирано открито клинично изпитване фаза III (BO28984, ALEX) при пациенти с ALK-позитивен НДКРБД, които не са лекувани преди това. Преди рандомизирането в проучването е изискано изследване в централна лаборатория на тъканни проби от всички пациенти за положителна експресия на ALK протеин чрез Ventana anti-ALK (D5F3) имунохистохимия.

Общо 303 пациенти са включени в клиничното изпитване фаза III, 151 пациенти са рандомизирани в рамото с кризотиниб и 152 пациенти в рамото с Alecensa за получаване на Alecensa перорално при препоръчителната доза 600 mg два пъти дневно.

Функционалният статус според Източната кооперативна онкологична група ((ECOG PS) (0/1 спрямо 2)), раса (азиатски произход спрямо произход, различен от азиатски) и метастази в централната нервна система (ЦНС) на изходно ниво (да спрямо не) са стратификационните фактори при рандомизирането. Първичната крайна точка на клиничното изпитване е доказване на превъзходство на Alecensa спрямо кризотиниб въз основа на преживяемост без прогресия (PFS) според оценката на изследователя при използване на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) версия 1.1. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването за Alecensa са медиана на възрастта 58 години (54 години за кризотиниб), 55% жени (58% за кризотиниб), 55% с произход, различен от азиатски (54% за кризотиниб), 61% без анамнеза за тютюнопушене (65% за кризотиниб), 93% с ECOG PS 0 или 1 (93% за кризотиниб), 97% заболяване стадий IV (96% за кризотиниб), 90% хистология за аденокарцином (94% за кризотиниб), 40% метастази в ЦНС на изходно ниво (38% за кризотиниб) и 17%, получавали преди това облъчване на ЦНС (14% за кризотиниб).

Клиничното изпитване е постигнало своята първична крайна точка при първичния анализ, като показва статистически значимо подобрение на PFS според изследователя. Данните за

ефикасност са обобщени в Таблица 5, а кривата на Kaplan-Meier за PFS според оценката на изследователя е показана на Фигура 2.

Таблица 5 Обобщение на резултатите за ефикасност от проучване BO28984 (ALEX)

	Кризотиниб N = 151	Alecensa N = 152
Медиана на продължителността на проследяване (месеци)	17,6 (граница 0,3 – 27,0)	18,6 (граница 0,5 – 29,0)
Първичен показател за ефикасност		
PFS (INV) Брой пациенти със събитие n (%) Медиана (месеци) [95% CI]	102 (68%) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41%) NE [17,7; NE]
HR [95% CI] Стратифицирана log-rank p-стойност	0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001	
Вторични показатели за ефикасност		
PFS (IRC)* Брой пациенти със събитие n (%) Медиана (месеци) [95% CI]	92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41%) 25,7 [19,9; NE]
HR [95% CI] Стратифицирана log-rank p-стойност	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Време до прогресия в ЦНС (IRC)*, ** Брой пациенти със събитие n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Специфичен за причината HR [95% CI] Стратифицирана log-rank p-стойност	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001	
12-месечна кумулативна честота на прогресия в ЦНС (IRC) [95% CI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, *** Респондери n (%) [95% CI]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Обща преживяемост* Брой пациенти със събитие n (%) Медиана (месеци) [95% CI]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [95% CI]	0,76 [0,48; 1,20]	
Продължителност на отговора (INV) Медиана (месеци) [95% CI]	N = 114 11,1 [7,9; 13,0]	N = 126 NE [NE; NE]
CNS-ORR при пациенти с измерими метастази в ЦНС на изходно ниво	N = 22	N = 21

	Кризотиниб N = 151	Alecensa N = 152
ЦНС респондери n (%) [95% CI]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR, медиана (месеци) [95% CI]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR при пациенти с измерими и неизмерими метастази в ЦНС на изходно ниво (IRC)	N = 58	N = 64
ЦНС респондери n (%) [95% CI]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR, медиана (месеци) [95% CI]	3.7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

* Основни вторични крайни точки на йерархическото тестване

** Конкурентен анализ на риска от прогресия в ЦНС, системна прогресия и смърт като конкурентни събития

*** 2 пациенти в рамото с кризотиниб и 6 пациенти в рамото с алектиниб имат CR

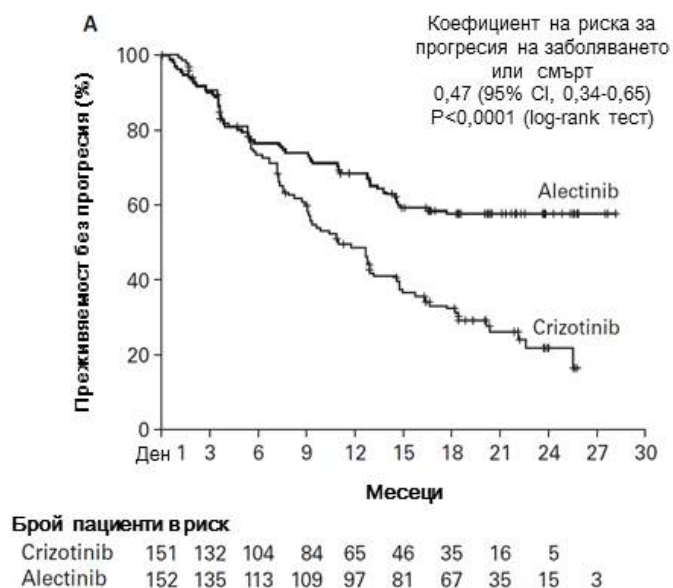
CI = доверителен интервал; CNS = централна нервна система; CR = пълен отговор;

DOR = продължителност на отговора; HR = коефициент на риск; IRC = Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee); INV = изследовател; NE = не може да се изчисли;

ORR = честота на обективен отговор; PFS = преживяемост без прогресия

Ползата по отношение на PFS съответства при пациентите с метастази в ЦНС на изходно ниво (коефициент на риск (HR) = 0,40, 95% доверителен интервал (CI): 0,25 – 0,64, медиана на PFS за Alecensa = не може да бъде изчислен (NE), 95% CI: 9,2 – NE, медиана на PFS за кризотиниб = 7,4 месеца, 95% CI: 6,6 – 9,6) и без метастази в ЦНС на изходно ниво (HR = 0,51, 95% CI: 0,33 – 0,80, медиана на PFS за Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, медиана на PFS за кризотиниб = 14,8 месеца, 95% CI: 10,8 – 20,3), което показва по-голяма полза от Alecensa спрямо кризотиниб в двете подгрупи.

Фигура 2 Криви на Kaplan Meier на PFS, оценена от изследователя, в BO28984 (ALEX)



Пациенти, лекувани преди това с кризотиниб

Безопасността и ефикасността на Alecensa при пациенти с ALK-позитивен НДКРБД, лекувани преди това с кризотиниб, са проучени в две клинични изпитвания фаза I/II (NP28673 и NP28761).

NP28673

Проучване NP28673 е многоцентрово проучване фаза I/II с едно рамо, проведено при пациенти с ALK-позитивен авансирал НДКРБД с прогресия при предшестващо лечение с кризотиниб. В допълнение към кризотиниб, пациентите може да са получили предшестващо лечение с химиотерапия. Общо 138 пациенти са включени във фаза II на проучването и са получавали Alecensa перорално с препоръчителната доза от 600 mg два пъти дневно.

Първичната крайна точка е оценка на ефикасността на Alecensa чрез честотата на обективен отговор (ORR) според оценката на Централната независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) с помощта на RECIST версия 1.1 в общата популация (със и без предшестваща експозиция на лечение с цитотоксична химиотерапия). Съставната първична крайна точка е оценката на ORR според оценката на централната IRC с помощта на RECIST 1.1 при пациенти с предшестваща експозиция на лечение с цитотоксична химиотерапия. При по-ниска граница на доверителност за изчислената ORR над предварително определения праг от 35% ще се постигне статистически значим резултат.

Демографските данни на пациентите съответстват на тези на популацията с ALK-позитивен НДКРБД. Демографските характеристики в общата проучвана популация са 67% от бялата раса, 26% азиатци, 56% жени, а медианата на възрастта е 52 години. Повечето от пациентите нямат анамнеза за тютюнопушене (70%). ECOG PS на изходно ниво е 0 или 1 при 90,6% от пациентите и 2 при 9,4% от пациентите. По времето на включване в проучването, 99% от пациентите имат заболяване стадий IV, 61% имат мозъчни метастази и при 96% от пациентите туморите са класифицирани като аденокарцином. Сред пациентите, включени в проучването, 20% са имали прогресия при предшестващо лечение само с кризотиниб, а 80% са имали прогресия при предшестващо лечение с кризотиниб и най-малко едно лечение с химиотерапия.

Проучване NP28761

Проучване NP28761 е многоцентрово проучване фаза I/II с едно рамо, проведено при пациенти с ALK-позитивен авансирал НДКРБД с прогресия при предшестващо лечение с кризотиниб. В допълнение към кризотиниб, пациентите може да са получили предшестващо лечение с химиотерапия. Общо 87 пациенти са включени във фаза II на проучването и са получавали Alecensa перорално с препоръчителната доза от 600 mg два пъти дневно.

Първичната крайна точка е оценка на ефикасността на Alecensa по ORR според оценката на централната IRC с помощта на RECIST версия 1.1. При по-ниска граница на доверителност за изчислената ORR над предварително определения праг от 35% ще се постигне статистически значим резултат.

Демографските данни на пациентите съответстват на тези на популацията с ALK-позитивен НДКРБД. Демографските характеристики в общата проучвана популация са 84% от бялата раса, 8% азиатци, 55% жени. Медиана на възрастта е 54 години. Повечето от пациентите нямат анамнеза за тютюнопушене (62%). ECOG PS на изходно ниво е 0 или 1 при 89,7% от пациентите, и 2 при 10,3% от пациентите. По времето на включване в проучването, 99% от пациентите имат заболяване стадий IV, 60% имат мозъчни метастази и при 94% от пациентите туморите са класифицирани като аденокарцином. Сред пациентите, включени в проучването, 26% са имали прогресия при предшестващо лечение само с кризотиниб, а 74% са имали прогресия при предшестващо лечение с кризотиниб и най-малко едно лечение с химиотерапия.

Основните резултати за ефикасност от проучвания NP28673 и NP28761 са обобщени в Таблица 6. Обобщение на сборния анализ на крайните точки за ЦНС е представено в Таблица 7.

Таблица 6 Резултати за ефикасност от проучвания NP28673 и NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg два пъти дневно	NP28761 Alecensa 600 mg два пъти дневно
Медиана на продължителността на проследяване (месеци)	21 (граници 1 – 30)	17 (граници 1 – 29)
Първични показатели за ефикасност		
ORR (IRC) при RE популация Респондери N (%) [95% CI]	N = 122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) при пациенти, предварително лекувани с химиотерапия Респондери N (%) [95% CI]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Вторични показатели за ефикасност		
DOR (IRC) Брой пациенти със събития N (%) Медиана (месеци) [95% CI]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2, 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9, NE]
PFS (IRC) Брой пациенти със събития N (%) Медиана на продължителността (месеци) [95% CI]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6, 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3, 12,6]

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговора; IRC = независима комисия за преглед на данните; NE = не може да се изчисли; ORR = честота на обективен отговор; PFS = преживяемост без прогресия; RE = оценим отговор

^a 16 пациенти нямат измеримо заболяване на изходно ниво според IRC и не са включени в популацията, подходяща за оценка на отговора според IRC

^b 20 пациенти нямат измеримо заболяване на изходно ниво според IRC и не са включени в популацията, подходяща за оценка на отговора според IRC

Резултатите за ORR в проучванията NP28673 и NP28761 си съответстват в подгрупите по изходни характеристики на пациентите като възраст, пол, раса, ECOG PS, метастази в ЦНС и предшестваща употреба на химиотерапия, особено като се има предвид малкият брой на пациентите в някои подгрупи.

Таблица 7 Обобщение на сборния анализ на крайните точки за ЦНС от проучванията NP28673 и NP28761

Показатели за ЦНС (NP28673 и NP28761)	Alecensa 600 mg два пъти дневно
Пациенти с измерими лезии в ЦНС на изходно ниво	N = 50
ORR за ЦНС (IRC)	
Респондери (%)	32 (64,0%)
[95% CI]	[49,2%, 77,1%]
Пълен отговор	11 (22,0%)
Частичен отговор	21 (42,0%)
DOR за ЦНС (IRC)	N = 32
Брой на пациенти със събития (%)	18 (56,3%)
Медиана (месеца)	11,1
[95% CI]	[7,6, NE]

CI = доверителен интервал; DOR= продължителност на отговора; IRC = независима комисия за преглед на данните; ORR = честота на обективен отговор; NE = не може да се изчисли

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Alecensa във всички подгрупи на педиатричната популация при белодробен карцином (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните показатели на алектиниб и неговия основен активен метаболит (M4) са характеризирани при пациенти с ALK-позитивен НДКРБД и здрави лица. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, средните геометрични (коефициент на вариация %) C_{max} , C_{min} и AUC_{0-12hr} в стационарно състояние за алектиниб са съответно приблизително 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) и 7 430 ng*h/ml (45,7%). Средните геометрични C_{max} , C_{min} и AUC_{0-12hr} в стационарно състояние за M4 са съответно приблизително 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) и 2 810 ng*h/ml (45,9%).

Абсорбция

След перорално приложение на 600 mg два пъти дневно след хранене при пациенти с ALK-позитивен НДКРБД, алектиниб се резорбира бързо, като достига T_{max} след приблизително 4 до 6 часа.

Алектиниб достига стационарно състояние в рамките на 7 дни при непрекъснато приложение на 600 mg два пъти дневно. Коефициентът на кумулиране при схема на лечение 600 mg два пъти дневно е приблизително 6 пъти по-висок. Популационният ФК анализ подкрепя пропорционалността на дозата за алектиниб в дозови граници от 300 до 900 mg след хранене.

Абсолютната бионаличност на алектиниб капсули е 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%) след хранене при здрави лица.

След еднократно перорално приложение на 600 mg с висококалорийна храна с високо съдържание на мазнини, експозицията на алектиниб и M4 се повишава около 3 пъти в сравнение със състоянието на гладно (вж. точка 4.2).

Разпределение

Алектиниб и неговият основен метаболит М4 се свързват във висока степен с човешките плазмени протеини (> 99%), независимо от концентрацията на активното вещество. Средните съотношения *in vitro* на концентрацията в кръв към плазма на алектиниб и М4 при човека са съответно 2,64 и 2,50 при клинично значими концентрации.

Средният геометричен обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) на алектиниб след интравенозно (i.v.) приложение е 475 l, което показва екстензивно разпределение в тъканите.

Въз основа на *in vitro* данни, алектиниб не е субстрат на Р-gr. Алектиниб и М4 не са субстрати на BCRP или на полипептида, транспортер на органични аниони (OATP) 1B1/B3.

Биотрансформация

In vitro проучвания върху метаболизма показват, че CYP3A4 е основният CYP изоензим, медиращ метаболизма на алектиниб и основния му метаболит М4, и е изчислено, че той участва в 40 – 50% от метаболизма на алектиниб. Резултатите от проучване на баланса на масата при човека показва, че алектиниб и М4 са основните съединения в плазмата, които съставляват 76% от общата радиоактивност в плазма. Средното геометрично съотношение метаболит/основно вещество в стационарно състояние е 0,399.

Метаболит М1b е открит като второстепенен метаболит *in vitro* и в човешка плазма на здрави лица. Образоването на метаболит М1b и неговия второстепенен изомер М1a вероятно се катализира от комбинация на CYP изоензими (включително изозими, различни от CYP3A) и алдехид дехидрогеназни (ALDH) ензими.

In vitro проучвания показват, че алектиниб и неговият основен активен метаболит (М4) в клинично значими концентрации не инхибират CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, или CYP2D6. *In vitro* в клинично значими концентрации алектиниб не инхибира OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 или OCT2.

Елиминиране

След приложение на единична доза изотопно маркиран с ^{14}C алектиниб, приложен перорално на здрави лица, повечето от радиоактивността се екскретира във фекалиите (средно възстановяване 97,8%) с минимална екскреция в урината (средно възстановяване 0,46%). Във фекалиите съответно 84% и 5,8% от дозата се екскретира като непроменен алектиниб или М4.

Въз основа на популационен ФК анализ привидният клирънс (CL/F) на алектиниб е 81,9 l/час. Средно геометричният индивидуален елиминационен полуживот, изчислен за алектиниб, е 32,5 часа. Съответните стойности за М4 са съответно 217 l/час и 30,7 часа.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречно увреждане

Незначителни количества от алектиниб и активния метаболит М4 се екскретират непроменени в урината (< 0,2% от дозата). Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ експозициите на алектиниб и М4 са подобни при пациенти с лека и умерена степен на бъбречно увреждане и такива с нормална бъбречна функция. Фармакокинетиката на алектиниб не е проучена при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Тъй като елиминирането на алектиниб се извършва предимно чрез метаболизъм в черния дроб, чернодробното увреждане може да повиши плазмената концентрация на алектиниб и/или неговия основен метаболит М4. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ експозициите на алектиниб и М4 са подобни при пациенти с леко чернодробно увреждане и такива с нормална чернодробна функция.

След прилагане на единична перорална доза 300 mg алектиниб при лица с тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане $C_{\max}$ на алектиниб е същата, а AUC_{inf} е 2,2 пъти по-висока в сравнение със същите показатели при съответстващи здрави лица. $C_{\max}$ и AUC_{inf} на M4 са съответно с 39% и 34% по-ниски, което води до комбинирана експозиция на алектиниб и M4 (AUC_{inf}) 1,8 пъти по-висока при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със съответстващи здрави лица.

Проучването при чернодробно увреждане включва също група с умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. В тази група се наблюдава малко по-висока експозиция на алектиниб в сравнение със съответстващи здрави лица. Участниците в групата с Child Pugh B обаче общо взето нямат отклонение в стойностите на билирубина, албумина или протромбиновото време, което показва, че те може да не са изцяло представителни за лица с умерено чернодробно увреждане с намален метаболитен капацитет.

Ефекти на възрастта, телесното тегло, расата и пола

Възрастта, телесното тегло, расата и полът нямат клинично значим ефект върху системната експозиция на алектиниб и M4. Границите на телесното тегло при пациентите, включени в клиничните проучвания, е 36,9 – 123 kg. Липсват данни при пациенти с изключително високо телесно тегло (> 130 kg) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Не са извършвани проучвания за карциногенност за установяване на карциногенния потенциал на алектиниб.

Мутагенност

Алектиниб не е мутагенен *in vitro* в бактериален тест за обратни мутации (Ames), но индуцира леко повишение на бройните аберации в *in vitro* цитогенетичен тест, използващ белодробни клетки на китайски хамстер (CHL) с метаболитно активиране, и повишение на микроядрата в микронуклеарен тест на костен мозък на плъхове. Механизмът на индукция на микроядра е абнормна сегрегация на хромозомите (анеугенност), а не кластогенен ефект върху хромозомите.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани проучвания върху фертилитета при животни за оценка на ефекта на алектиниб. В общите токсикологични проучвания не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивните органи при мъжките и женските животни. Тези проучвания са провеждани при плъхове и маймуни при експозиции, равни до или по-големи съответно от 2,6 и 0,5 пъти над експозицията при хора, измерена чрез площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC), при препоръчителната доза от 600 mg два пъти дневно.

Тератогенност

Алектиниб предизвиква ембриофетална токсичност при бременни плъхове и зайци. При бременни плъхове, алектиниб предизвиква тотална ембриофетална загуба (аборт) при експозиции 4,5 пъти по-високи от експозицията при хора въз основа на AUC и малки фетуси със забавена осификация и незначителни аномалии на органите при експозиции 2,7 пъти по-високи от експозицията при хора въз основа на AUC. При бременни зайци, алектиниб предизвиква ембриофетална загуба, малки фетуси и повишена честота на скелетни вариации при експозиции 2,9 пъти по-високи от експозицията при препоръчителна доза при хора въз основа на AUC.

Други

Алектиниб абсорбира ултравиолетова (UV) светлина между 200 и 400 nm и показва фототоксичен потенциал в *in vitro* тест за фотобезопасност в култивирани миши фибробласти след UVA облъчване.

Таргетните органи и при плъховете, и при маймуните при клинично значими експозиции в токсикологичните проучвания с многократно приложение включват, но не се ограничават до еритроидната система, стомашно-чревния тракт и хепато-билиарната система.

Абнормна морфология на еритроцитите е наблюдавана при експозиции равни или по-големи от 10 – 60% от човешката експозиция според AUC при препоръчителната доза. Разширяване на пролиферативната зона в стомашно-чревната (СЧ) лигавица при двата вида е наблюдавано при експозиции равни или по-големи от 20 – 120% от (AUC) експозицията при хора при препоръчителната доза. Повишена чернодробна алкална фосфатаза (АФ) и директен билирубин, както и вакуолизиране/дегенерация/некроза на епитела на жлъчните пътища и уголемяване/фокална некроза на хепатоцитите, е наблюдавано при плъхове и/или маймуни при експозиции, равни или по-големи от 20 – 30% от човешката експозиция въз основа на AUC при препоръчителната доза.

Лек хипотензивен ефект е наблюдаван при маймуни в близки до клинично значимите експозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат
Кармелоза калций

Състав на капсулата

Хипромелоза
Карагенан
Калиев хлорид
Титанов диоксид (E171)
Царевично нишесте
Карнаубски восък

Печатно мастило

Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Индиго-кармин алуминиев лак (E132)
Карнаубски восък
Бял шеллак
Глицерил моноолеат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилки

Да се съхранява в оригиналната опаковка и съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий (PA/Alu/PVC/Alu), съдържащи 8 твърди капсули.

Опаковка: 224 (4 опаковки по 56) твърди капсули.

HDPE бутилка със защитена от деца запушалка и вграден сушител.

Опаковка: 240 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1169/001

EU/1/16/1169/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 февруари 2017 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оцени допълнително ефикасността на Alecensa като монотерапия като адювантно лечение след пълна резекция на тумора при възрастни пациенти с ALK-позитивен НДКРБД стадий IB (≥ 4 cm) - IIIA, ПРУ трябва да подаде следните резултати от проучване BO40336: • Актуализирани дескриптивни резултати за DFS и за OS • Резултати от проследяване на 5-годишна преживяемост	3-то тримесечие на 2025 г. 3-то тримесечие на 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alecensa 150 mg твърди капсули
алектиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа алектинибов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg алектиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

224 (4 опаковки по 56) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1169/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

alecensa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alecensa 150 mg твърди капсули
алектиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа алектинибов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg алектиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

56 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1169/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

alecensa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alecensa 150 mg твърди капсули
алектиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alecensa 150 mg твърди капсули
алектиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа алектинибов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg алектиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

240 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка и съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1169/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

alecensa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ - БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alecensa 150 mg твърди капсули
алектиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа алектинибов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg алектиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

240 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка и съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1169/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Alecensa 150 mg твърди капсули алектиниб (alectinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Alecensa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Alecensa
3. Как да приемате Alecensa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Alecensa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Alecensa и за какво се използва

Какво представлява Alecensa

Alecensa е лекарство за рак, което съдържа активното вещество алектиниб.

За какво се използва Alecensa

Alecensa се използва за лечение на възрастни с вид рак на белите дробове, наречен „недребноклетъчен рак на белите дробове“ (НДКРБД), който е ALK-положителен – това означава, че раковите Ви клетки имат дефект (фузия) в ген, който произвежда ензим, наречен ALK (анапластичен лимфом киназа), вижте по-долу „Как действа Alecensa“.

Alecensa може да Ви бъде предписан:

- след отстраняването на тумора като следоперативно (адювантно) лечение или
- като първо лечение за рака на белия Ви дроб, който се е разпространил в други части на тялото (напреднал), или ако сте били лекувани преди това с лекарство, съдържащо кризотиниб.

Как действа Alecensa

Alecensa блокира действието на ензим, наречен „ALK тирозин киназа“. Неправилни форми на този ензим (дължащи се на грешка в гена, който го произвежда) стимулират растежа на раковите клетки. Alecensa може да забави или да спре растежа на рака и може да предотврати повторната поява на тумора след отстраняването му с операция. Той може също да помогне за свиването на рака.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Alecensa или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Alecensa

Не приемайте Alecensa

- ако сте алергични към алектиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Alecensa.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Alecensa:

- ако някога сте имали проблеми, свързани с пробив (перфорация) на стомаха и червата или имате заболявания, причиняващи възпаление в корема (дивертикулит), или ако ракът се е разпространил в корема (метастази). Възможно е Alecensa да повиши риска от образуване на пробив в стената на стомаха или червата Ви.
- ако имате наследствен проблем, наречен „галактозна непоносимост“, „вроден лактазен дефицит“ или „глюкозо-галактозна малабсорбция“.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Alecensa.

Говорете незабавно с Вашия лекар, след като сте приели Alecensa:

- ако получите силни стомашни или коремни болки, треска, студени тръпки, гадене, повръщане, твърд или подут корем, тъй като те могат да бъдат симптоми на пробив в стената на стомаха или червата Ви.

Alecensa може да предизвика нежелани реакции, за които трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Те включват:

- чернодробно увреждане (хепатотоксичност). Вашият лекар ще направи кръвни тестове преди началото на лечението Ви, след това през 2 седмици в продължение на първите 3 месеца от лечението, а след това по-рядко. Това се прави, за да се провери дали нямате никакви чернодробни проблеми, докато приемате Alecensa. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите някои от следните признаци: пожълтяване на кожата или бялото на очите, болка в областта на стомаха в дясно, потъмняване на урината, сърбеж по кожата, намален апетит в сравнение с обичайното, гадене или повръщане, чувство на умора, поява на кървене или синини по-лесно от нормалното.
- забавена сърдечна дейност (брадикардия).
- белодробно възпаление (пневмонит) – Alecensa може да предизвика тежък или животозастрашаващ оток (възпаление) на белите дробове по време на лечението. Признаците може да бъдат подобни на тези от рака на белите дробове. Кажете веднага на Вашия лекар, ако имате никакви нови или влошаващи се признаци, включително затруднение при дишане, недостиг на въздух или кашлица със или без храчки, или треска.
- силна мускулна болка, чувствителност и слабост (миалгия). Вашият лекар ще прави кръвни изследвания най-малко на всеки 2 седмици през първия месец и колкото е необходимо по време на лечението с Alecensa. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате нови или влошаващи се признаци на мускулни проблеми, включително необяснима мускулна болка или мускулна болка, която не преминава, чувствителност или слабост.
- неестествен разпад на червени кръвни клетки (хемолитична анемия). Кажете веднага на Вашия лекар, ако почувствате умора, слабост или задух.

Следете за тези признаци, докато приемате Alecensa. Вижте „Нежелани реакции“ в точка 4 за повече информация.

Чувствителност към слънчева светлина

Не се излагайте на слънце за продължителен период от време, докато приемате Alecensa и в продължение на 7 дни след спирането му. Трябва да използвате слънцезащитно средство и балсам за устни със слънцезащитен фактор (SPF) 50 или по-висок за предотвратяване на слънчево изгаряне.

Тестове и изследвания

Когато приемате Alecensa, Вашият лекар ще направи кръвни тестове преди да започнете лечение, след това през 2 седмици в продължение на първите 3 месеца на лечението Ви, а след това по-рядко. Това се прави, за да се провери дали нямате никакви чернодробни или мускулни проблеми, докато приемате Alecensa.

Деца и юноши

Alecensa не е проучен при деца или юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Alecensa

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта и билкови лекарства. Това е така, защото Alecensa може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също и някои други лекарства може да повлияят действието на Alecensa.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- дигоксин – лекарство, използвано за лечение на проблеми със сърцето
- дабигатран етексилат – лекарство, използвано за лечение на кръвни съсиреци
- метотрексат – лекарство, използвано за лечение на тежко възпаление на ставите, рак или кожното заболяване псориазис
- нилотиниб – лекарство, използвано за лечение на някои видове рак
- лапатиниб – лекарство, използвано за лечение на някои видове рак на млечната жлеза
- митоксантрон – лекарство, използвано за лечение на някои видове рак или на множествена склероза (заболяване, което засяга централната нервна система, като уврежда обвивката, която предпазва нервите)
- еверолимус – лекарство, използвано за лечение на някои видове рак, или за предотвратяване на отхвърлянето от имунната система на организма на трансплантиран орган
- сиролимус – лекарство, използвано за предотвратяване на отхвърлянето от имунната система на организма на трансплантиран орган
- топотекан – лекарство, използвано за лечение на някои видове рак
- лекарства, използвани за лечение на синдром на придобита имунна недостатъчност/човешки имунодефицитен вирус (СПИН/ХИВ) (напр. ритонавир, саквинавир)
- лекарства, използвани за лечение на инфекции. Това включва лекарства за лечение на гъбични инфекции (противогъбични средства като кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол) и лекарства за лечение на някои видове бактериални инфекции (антибиотици като телитромицин)
- жълт кантарион, билково лекарство, използвано за лечение на депресия
- лекарства, използвани за спиране на гърчове или припадъци (antiepileptични средства като фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал)
- лекарства, използвани за лечение на туберкулоза (напр. рифампицин, рифабутин)
- нефазодон, лекарство, използвано за лечение на депресия

Перорални контрацептиви

Ако приемате Alecensa докато използвате перорални контрацептиви, тяхната ефективност може да бъде отслабена.

Alecensa с храна и напитки

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако пиете сок от грейпфрут или ядете грейпфрут или горчиви портокали, тъй като може да променят количеството на Alecensa в организма Ви.

Контрацепция, бременност и кърмене

Контрацепция – информация за жени

- Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Ако бихте могли да забременеете, трябва да използвате високоефективна контрацепция, докато се лекувате и в продължение на най-малко 5 седмици след спиране на лечението. Ако приемате Alecensa докато използвате перорални контрацептиви тяхната ефективност може да бъде отслабена.

Контрацепция – информация за мъже

- Не трябва да зачевате дете, докато приемате това лекарство. Ако партньорката Ви е способна да забременее, трябва да използвате високоефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 3 месеца след спирането му.

Посъветвайте се с Вашия лекар относно подходящите методи за контрацепция за Вас и Вашата партньорка.

Бременност

- Не приемайте Alecensa, ако сте бременна. Това е така, защото той може да увреди Вашето бебе.
- Ако забременеете, докато приемате лекарството или по време на 5-те седмици след приема на последната доза, кажете веднага на Вашия лекар.
- Ако партньорката Ви забременее докато приемате лекарството или в рамките на 3 месеца след приема на последната доза, незабавно уведомете Вашия лекар, а партньорката Ви трябва да потърси лекарски съвет.

Кърмене

- Не кърмете, докато приемате това лекарство. Това е така, защото не е известно дали Alecensa може да преминава в кърмата и поради това може да увреди Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Докато приемате Alecensa внимавайте, когато шофирате или работите с машини, тъй като може да получите проблеми със зрението или забавяне на сърдечната дейност, или ниско кръвно налягане, което може да доведе до припадане или замайване.

Alecensa съдържа лактоза

Alecensa съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Alecensa съдържа натрий

Това лекарство съдържа 48 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) в препоръчителната дневна доза (1 200 mg). Това количество е еквивалентно на 2,4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да приемате Alecensa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате

- Препоръчителната доза е 4 капсули (600 mg) два пъти на ден.
- Това означава, че приемате общо 8 капсули (1 200 mg) всеки ден.

Ако имате тежки чернодробни проблеми преди началото на лечение с Alecensa:

- Препоръчителната доза е 3 капсули (450 mg) два пъти дневно.
- Тоза означава, че трябва да вземате общо 6 капсули (900 mg) всеки ден.

Понякога Вашият лекар може да намали дозата Ви, да спре лечението Ви за кратко време или да го спре напълно, ако не се чувствате добре.

Как да приемате

- Alecensa се приема през устата. Преглъщайте всяка капсула цяла. Не отваряйте и не разтваряйте капсулите.
- Трябва да приемате Alecensa с храна.

Ако повърнете след приема на Alecensa

Ако повърнете след приема на доза Alecensa, не приемайте допълнителна доза, просто приемете следващата доза в обичайното време.

Ако сте приели повече от необходимата доза Alecensa

Ако приемете повече от необходимата доза Alecensa, трябва да говорите с лекар или веднага да отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Alecensa

- Ако остават повече от 6 часа до следващата Ви доза, вземете пропуснатата доза веднага след като си спомните.
- Ако остават по-малко от 6 часа до следващата Ви доза, пропуснете забравената доза. След това вземете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Alecensa

Не спирайте приема на това лекарство, без да сте говорили първо с Вашия лекар. Важно е да приемате Alecensa два пъти на ден, докато Вашият лекар Ви го предписва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При употребата на това лекарство може да възникнат следните нежелани реакции.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните нежелани реакции. Вашият лекар може да намали дозата Ви, да спре лечението за кратко време или да го спре напълно:

- Нови или влошаващи се признаци, включващи затруднено дишане, задух или кашлица със или без отделяне на слюз или треска. Признаците може да наподобяват тези на рака на белите дробове (евентуални признаци на белодробно възпаление – пневмонит). Alecensa може да предизвика тежко или животозастрашаващо възпаление на белите дробове по време на лечението.
- Пожълтяване на кожата или бялото на очите, болка в областта на стомаха в дясно, потъмняване на урината, сърбеж по кожата, намален апетит в сравнение с обичайното, гадене или повръщане, чувство на умора, поява на кървене или синини по-лесно от нормалното (евентуални признаци на проблеми с черния дроб).
- Нови или влошаващи се признаци на мускулни проблеми, включително необяснима мускулна болка или мускулна болка, която не преминава, чувствителност или слабост (евентуални признаци на проблеми с мускулите).
- Припадане, замайване или ниско кръвно налягане (евентуални признаци на забавяне на сърдечната дейност).
- Усещане за умора, слабост или задух (евентуални признаци на неестествен разпад на червени кръвни клетки, известно като хемолитична анемия).

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- отклонения в резултатите от кръвните изследвания при проверка за проблеми с черния дроб (високи нива на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза и билирубин)
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания при проверка за мускулно увреждане (високо ниво на креатин фосфокиназа)
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания при проверка за чернодробно заболяване или костни нарушения (високо ниво на алкална фосфатаза)
- може да почувствате умора, слабост или недостиг на въздух поради понижение в броя на червените кръвни клетки, известно като анемия
- повръщане – ако повърнете след приема на доза Alecensa, не приемайте допълнителна доза, просто приемете следващата доза в обичайното време
- запек
- диария
- гадене
- обрив
- подуване, предизвикано от натрупване на течност в тялото (оток)
- наддаване на тегло

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- отклонения в резултатите от кръвните тестове, с които се проверява бъбречната функция (високо ниво на креатинин)
- възпаление на устната лигавица
- чувствителност към слънчева светлина – не се излагайте на слънце за продължителен период от време, докато приемате Alecensa и в продължение на 7 дни след спирането му. Трябва да използвате слънцезащитно средство и балсам за устни със слънцезащитен фактор 50 или по-висок за предотвратяване на слънчево изгаряне
- промяна във вкуса
- проблеми с очите, включващи замъглено зрение, загуба на зрение, черни точки или бели петна в зрителното поле и двойно виждане
- повишени нива на пикочна киселина в кръвта (хиперурикемия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- проблеми с бъбреците, включващи бърза загуба на бъбречната функция (остро бъбречно увреждане)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Alecensa

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и блистера или бутилката, след „Годен до:“ и „EXP:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Ако Alecensa е опакована в блистери, съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Ако Alecensa е опакована в бутилки, съхранявайте в оригиналната опаковка и съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Alecensa

- Активното вещество е алектиниб. Всяка твърда капсула съдържа алектинибов хидрохлорид, еквивалентен на 150 mg алектиниб.
- Другите съставки са:
 - *Капсулно съдържимо:* лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Alecensa съдържа лактоза“), хидроксипропилцелулоза, натриев лаурилсулфат (вижте точка 2 „Alecensa съдържа натрий“), магнезиев стеарат и кармелоза калций
 - *Състав на капсулата:* хипромелоза, карагенан, калиев хлорид, титанов диоксид (E171), царевично нишесте и карнаубски восък
 - *Печатно мастило:* червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), индиго-кармин алуминиев лак (E132), карнаубски восък, бял шеллак и глицерил моноолеат.

Как изглежда Alecensa и какво съдържа опаковката

Alecensa твърди капсули са бели, с „ALE“, отпечатано с черно мастило върху капачето, и „150 mg“, отпечатано с черно мастило върху тялото.

Капсулите се доставят в блистери и са налични в картонени кутии, съдържащи 224 твърди капсули (4 опаковки по 56). Капсулите също са налични в пластмасови бутилки, съдържащи 240 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.