

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Alecensa 150 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur alectinib hýdróklóríð sem jafngildir 150 mg af alectinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 33,7 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 6 mg af natríum (nem natríum lárýlsúlfat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít hart hylki, 19,2 mm að lengd, með „ALE“ lettruðu með svörtu bleki á hylkislokið og „150 mg“ lettruðu með svörtu bleki á hylkisbolinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Alecensa sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem tjáir ensímið villivaxtar eítílæxlis kínasa (anaplastic lymphoma kinase, ALK) (ALK-jákvætt).

Alecensa sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið, ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem áður hafa fengið meðferð með crizotinibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að hefja meðferð með Alecensa og hafa umsjón með henni.

Nauðsynlegt er að velja ALK-jákvæða sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með gilduðu ALK prófi. Ganga á úr skugga um að æxlið tjái ALK áður en meðferð með Alecensa er hafin.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Alecensa er 600 mg (fjögur 150 mg hylki) tvisvar á dag með fæðu (heildar dagskammtur er 1200 mg).

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eiga að fá upphafsskammt sem nemur 450 mg tvisvar á dag með fæðu (heildar dagskammtur er 900 mg).

Lengd meðferðar

Halda á meðferð með Alecensa áfram þar til sjúkdómur versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

Skammtar sem seinkar eða gleymast

Ef gleymist að taka áætlaðan skammt af Alecensa geta sjúklingar tekið skammtinn þegar munað er eftir honum nema innan við 6 klukkustundir séu þar til taka á næsta skammt. Ekki á að taka tvo skammta samtímis til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka. Ef kastað er upp eftir að skammtur af Alecensa er tekinn eiga sjúklingar að taka næsta skammt á áætluðum tíma.

Skammtabreytingar

Til að bregðast við aukaverkunum getur verið nauðsynlegt að minnka skammta, gera hlé á skömmtun eða hætta meðferð með Alecensa. Minnka á skammta af Alecensa í skrefum sem nema 150 mg tvisvar á dag, eftir því hve vel lyfið þolist. Hætta á meðferð með Alecensa fyrir fullt og allt ef sjúklingurinn þolir ekki 300 mg skammt tvisvar á dag.

Ráðleggingar um skammtaminnkun eru í töflum 1 og 2 hér fyrir neðan.

Tafla 1 Skammtaminnkunarátætlun

Skammtaminnkunarátætlun	Skammtastærð
Skammtur	600 mg tvisvar á dag
Fyrsta skammtaminnkun	450 mg tvisvar á dag
Önnur skammtaminnkun	300 mg tvisvar á dag

Tafla 2 Ráðleggingar um skammtaminnkun við tiltekna aukaverkanir (sjá kafla 4.4 og 4.8)

CTCAE stig	Meðferð með Alecensa
Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga af öllum alvarleikastigum	Gera á tafarlaust hlé á meðferð með Alecensa og hætta henni fyrir fullt og allt ef ekki finnast aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungna-sjúkdóms/lungnabólgu.
≥3. stigs hækkun á gildum ALAT eða ASAT (>5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda) ásamt heildargallrauða ≤2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Gera á hlé á meðferð þar til upphafsástandi hefur verið náð eða ástand hefur batnað í ≤ 1. stigs (≤3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda), síðan á að halda meðferð áfram með minnkuðum skömmtum (sjá töflu 1).
≥2. stigs hækkun á gildum ALAT eða ASAT (>3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda) ásamt heildargallrauða >2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda, án gallteppu eða blóðlýsu	Hætta á meðferð með Alecensa fyrir fullt og allt.

CTCAE stig	Meðferð með Alecensa
2. eða 3. stigs hægláttur ^a (með einkennum, getur verið alvarlegur og haft marktæk áhrif á heilsufar, lækniástoð nauðsynleg)	<p>Gera á hlé á meðferð þar til ástand hefur batnað í ≤ 1. stigs (einkennalausán) hæglátt eða hjartsláttartíðni er ≥ 60 slög á mínútu. Meta á samhliða notkun lyfja sem vitað er að valda hæglætti og lyfja við háþrýstingi.</p> <p>Ef í ljós kemur að lyf sem notað er samhliða á þátt í ástandinu og notkun þess er hætt eða skömmtum af því breytt á að halda meðferð áfram þegar ástand hefur batnað í ≤ 1. stigs (einkennalausán) hæglátt eða hjartsláttartíðni er ≥ 60 slög á mínútu.</p> <p>Ef ekki kemur í ljós að lyf sem notað er samhliða eigi þátt í ástandinu eða ef notkun lyfs sem á þátt í ástandinu er hvorki hætt né skömmtum af því breytt á að halda meðferð áfram með minnkuðum skömmtum (sjá töflu 1) þegar ástand hefur batnað í ≤ 1. stigs (einkennalausán) hæglátt eða hjartsláttartíðni er ≥ 60 slög á mínútu.</p>
4. stigs hægláttur ^a (lífshættulegar afleiðingar, bráð viðbrögð nauðsynleg)	<p>Hætta á meðferð fyrir fullt og allt ef ekki kemur í ljós að lyf sem notað er samhliða eigi þátt í ástandinu.</p> <p>Ef í ljós kemur að lyf sem notað er samhliða á þátt í ástandinu og notkun þess er hætt eða skömmtum af því breytt á að halda meðferð áfram með minnkuðum skömmtum (sjá töflu 1) þegar ástand hefur batnað í ≤ 1. stigs (einkennalausán) hæglátt eða hjartsláttartíðni er ≥ 60 slög á mínútu, og fylgjast títt með ástandinu eftir því sem klínískt tilefni er til.</p> <p>Hætta á meðferð fyrir fullt og allt ef ástandið endurtekur sig.</p>
Hækkun á gildi CPK í >5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Gera á hlé á meðferð þar til upphafsástandi hefur verið náð eða ástand hefur batnað í $\leq 2,5$ sinnum efri mörk eðlilegra gilda, síðan á að halda meðferð áfram með sömu skömmtum.
Hækkun á gildi CPK í >10 sinnum efri mörk eðlilegra gilda eða endurtekin hækkun á gildi CPK í >5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Gera á hlé á meðferð þar til upphafsástandi hefur verið náð eða ástand hefur batnað í $\leq 2,5$ sinnum efri mörk eðlilegra gilda, síðan á að halda meðferð áfram með minnkuðum skömmtum eins og sýnt er í töflu 1.

ALAT = alanín aminótransferasi; ASAT = aspartat aminótransferasi; CPK = kreatínínasi; CTCAE = Viðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute) fyrir aukaverkanir (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^a Hjartsláttartíðni minni en 60 slög á mínútu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskömmtum handa sjúklingum með vægt (Child-Pugh A) eða miðlungi alvarlega (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með alvarlega skerta (Child-Pugh C) lifrarstarfsemi eiga að fá upphafsskammt sem nemur 450 mg tvisvar á dag (heildar dagskammtur er

900 mg) (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að viðhafa viðeigandi eftirlit með öllum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (t.d. mæla lífvísa fyrir lifrarstarfsemi), sjá kafla 4.4

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Notkun Alecensa handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Þar sem brotthvarf alectinibs um nýru er hverfandi er þó ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (>65 ára)

Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir um öryggi og verkun Alecensa hjá sjúklingum 65 ára og eldri benda ekki til þess að nauðsynlegt sé að breyta skömmtum handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga eldri en 80 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Alecensa hjá börnum undir 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Mjög mikil líkamsþyngd (>130 kg)

Þó hermun á lyfjahvörfum Alecensa bendi ekki til þess að útsetning sé lítil hjá sjúklingum með mjög mikla líkamsþyngd (þ.e. >130 kg), dreifist alectinib mjög víða. Í klínískum rannsóknum á alectinibi tóku þátt sjúklingar með líkamsþyngd á bilinu 36,9–123 kg. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með líkamsþyngd yfir 130 kg.

Lyfjagjöf

Alecensa er ætlað til inntöku. Gleypa á hylkin heil og má hvorki opna þau né leysa upp. Taka á hylkin með fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir alectinibi eða einhverju hjálparefnaða sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu í klínískum rannsóknum á Alecensa (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna frá öndunarfærum sem bent gætu til lungnabólgu. Gera á tafarlaust hlé á meðferð með Alecensa hjá sjúklingum sem greinast með millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu og hætta henni fyrir fullt og allt ef ekki finnast aðrar hugsanlegar orsakir millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (sjá kafla 4.2).

Eituráhrif á lifur

Hækkuð gildi alanín aminótransferasa (ALAT) og aspartat aminótransferasa (ASAT) í meira en 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda, ásamt hækkuðu gildi gallrauða í meira en 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hefur sést hjá sjúklingum í klínískum lykilrannsóknum á Alecensa (sjá kafla 4.8). Meirihluti þessara tilvika komu fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar. Í klínískum lykilrannsóknum á Alecensa var greint frá því að þrír sjúklingar með 3.- 4. stigs hækkun á gildum ASAT/ALAT væru með lifrarskemmdir af völdum lyfja. Hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð í klínískum rannsóknum á Alecensa komu samtímis fram hækkunir á gildum ALAT eða ASAT í ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda og á gildi heildargallrauða í ≥ 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda, með eðlilegu gildi alkalísks fosfatasa.

Gera á rannsóknir á lifrarstarfsemi, þ.m.t. mæla ALAT, ASAT og heildargallrauða, við upphaf meðferðar og á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar. Eftir það á að fylgjast reglulega með lifrargildum, þar sem tilvik geta komið fram eftir meira en 3 mánuði, og á að gera það oft hjá sjúklingum þar sem gildi aminótransferasa og gallrauða hækka. Gera á hlé á notkun Alecensa og hefja

aftur með minnkuðum skömmtum eða hætta meðferðinni fyrir fullt og allt, eftir því hve alvarleg aukaverkunin er, eins og lýst er í töflu 2 (sjá kafla 4.2).

Alvarlegir vöðvaverkir og hækkun á gildi kreatínínasa (CPK)

Greint var frá vöðvaverkjum eða verkjum frá stoðkerfinu í klínískum lykilrannsóknnum á Alecensa, þar á meðal 3. stigs vöðvaverkjum/verkjum frá stoðkerfi. (sjá kafla 4.8).

Hækkun á gildi CPK kom fram í lykilrannsóknnum á Alecensa, þar á meðal 3. stigs hækkun (sjá kafla 4.8). Miðgildi tíma fram að 3. stigs hækkun á gildi CPK var 14 dagar í öllum klínískum II.stigs lykilrannsóknnum á Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984).

Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna um öll óútskýrð tilvik vöðvaverkja, eymsla eða máttleysis. Mæla á CPK á tveggja vikna fresti fyrsta mánuð meðferðarinnar og eftir því sem klínískt tilefni er til hjá sjúklingum sem tilkynna um einkenni. Gera á hlé á meðferð með Alecensa og halda henni síðan áfram óbreyttri eða með minnkuðum skömmtum, eftir því hve alvarleg hækkunin á gildi CPK er (sjá kafla 4.2).

Hægsláttur

Hægsláttur með einkennum getur komið fram við notkun Alecensa (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi eftir því sem klínískt tilefni er til. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum ef hægsláttur er einkennalaus (sjá kafla 4.2). Ef sjúklingar finna fyrir hægslætti með einkennum eða lífshættulegum áhrifum á að meta samhliða notkun lyfja sem vitað er að valda hægslætti og lyfja við háþrýstingi og breyta meðferð með Alecensa eins og lýst er í töflu 2 (sjá kafla 4.2 og 4.5, „Hvarfefni fyrir P-gp“ og „Hvarfefni fyrir BCRP“).

Ljós næmi

Tilkynnt hefur verið um næmi fyrir sólarljósi við notkun Alecensa (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að forðast langvarandi sólarljós meðan þeir taka Alecensa og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferðinni er hætt. Einnig á að ráðleggja sjúklingum að nota breiðvirka sólarvörn (útfjólublátt ljós A og B, UVA/UVB) og varasalva (sólarvarnarstuðull ≥ 50) til varnar gegn hugsanlegum sólbruna.

Konur á barneignaraldri

Alecensa getur valdið fösturskaða ef þungaðar konur taka lyfið. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri sem fá Alecensa þurfa að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að síðasti skammtur af Alecensa er tekinn (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Laktósaóþol

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, meðfæddan laktasaskort eða vanfrásog glúkósa og galaktósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, eiga ekki að taka þetta lyf.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 48 mg af natríum í hverjum dagskammti (1.200 mg), sem jafngildir 2,4% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g samkvæmt Alþjóða heilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á alectinib

Samkvæmt *in vitro* gögnum er CYP3A4 það ensím sem á mestan þátt í umbroti bæði alectinibs og helsta virka umbrotsefnis þess, M4, og er hlutur CYP3A í heildarumbroti í lifur 40%–50%. M4 hefur sýnt svipaða virkni gegn ALK og reynst álíka öflugt *in vitro*.

CYP3A virkjar

Samtímis gjöf endurtekinna 600 mg skammta af rifampicíni, sem er öflugur CYP3A virkir, til inntöku einu sinni á dag og staks 600 mg skammts af alectinibi til inntöku minnkaði C_{max} fyrir alectinib um 51% og AUC_{inf} fyrir alectinib um 73%, en jók C_{max} fyrir M4 2,20-falt og AUC_{inf} fyrir M4 1,79-falt. Áhrif á sameiginlega útsetningu fyrir alectinibi og M4 voru lítil, C_{max} minnkaði um 4% og AUC_{inf}

minnkaði um 18%. Með tilliti til áhrifa á sameiginlega útsetningu fyrir alectinibi og M4 er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar Alecensa er gefið samtímis CYP3A virkjum. Ráðlagt er að viðhafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem taka samhliða öfluga CYP3A-virkja (þ.m.t. karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rifabútín, rifampicín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (ekki tæmandi upptalning)).

CYP3A hemlar

Samtímis gjöf endurtekinna 400 mg skammta af posakónazóli, sem er öflugur CYP3A hemill, til inntöku tvisvar á dag og staks 300 mg skammts af alectinibi til inntöku jók C_{max} fyrir alectinib 1,18-falt og AUC_{inf} fyrir alectinib 1,75-falt, en minnkaði C_{max} fyrir M4 um 71% og AUC_{inf} fyrir M4 um 25%. Áhrif á sameiginlega útsetningu fyrir alectinibi og M4 voru lítil, C_{max} minnkaði um 7% og AUC_{inf} jókst 1,36 falt. Með tilliti til áhrifa á sameiginlega útsetningu fyrir alectinibi og M4 er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar Alecensa er gefið samtímis CYP3A hemlum. Ráðlagt er að viðhafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem taka samhliða öfluga CYP3A-hemla (þ.m.t. ritonavir, sakvínavir, telitrómýcín, ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól, nefazódon, greipaldin og beiskar appelsínur (Sevilla-appelsínur) (ekki tæmandi upptalning)).

Lyf sem hækka pH í maga

Endurteknir skammtar af esómeprazóli, sem er prótónupumpuhemill, 40 mg einu sinni á dag, höfðu engin áhrif sem skiptu máli klínískt á sameiginlega útsetningu fyrir alectinibi og M4. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar Alecensa er gefið samtímis prótónupumpuhemlum eða öðrum lyfjum sem hækka pH í maga (t.d. H2 viðtakahemlum eða sýrubindandi lyfjum).

Áhrif flutningspróteina á afdrif alectinibs

M4 er hvarfefni fyrir P-gp. Þar sem alectinib hamlar virkni P-gp er ekki búist við því að samtímis gjöf lyfja sem hamla virkni P-gp inhibitors hafi áhrif á útsetningu fyrir M4 sem skipta máli.

Áhrif alectinibs á önnur lyf

Hvarfefni fyrir P-gp

In vitro eru alectinib og helsta virka umbrotsefni þess, M4, hemlar á virkni útflæðisflutningspróteinsins P-glykópróteins (P-gp). Því gætu alectinib og M4 valdið aukinni plasmáþéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir P-gp og gefin eru samtímis. Þegar Alecensa er gefið samtímis hvarfefnum fyrir P-gp (t.d. digoxín, dabigatran, etexilat, tópotékan, sírólímus, everólímus, nilotinib og lapatinib), er ráðlagt að viðhafa viðeigandi eftirlit.

Hvarfefni fyrir BCRP

In vitro eru alectinib og M4 hemlar á virkni útflæðisflutningspróteinsins BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Því gætu alectinib og M4 valdið aukinni plasmáþéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir BCRP og gefin eru samtímis. Þegar Alecensa er gefið samtímis hvarfefnum fyrir BCRP (t.d. metótrexat, mítoxantrón, tópotékan og lapatinib), er ráðlagt að viðhafa viðeigandi eftirlit.

Hvarfefni fyrir CYP

Alectinib og M4 hafa væg, tímaháð hamlandi áhrif á CYP3A4 *in vitro* og hefur alectinib sýnt væga getu til að örva CYP3A4 og CYP2B6 við klíníska þéttni.

Endurteknir 600 mg skammtar af alectinibi höfðu engin áhrif á útsetningu fyrir mídazólami (2 mg), næmu hvarfefni fyrir CYP3A. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum af lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A og gefin eru samtímis.

Ekki er hægt að útiloka algerlega hættu á virkjun CYPB6 og annarra ensíma en CYP3A4 sem stjórnað er af PXR (pregnane-X receptor). Virkni getnaðarvarnataflna sem teknar eru samtímis gæti verið skert.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Ráðleggja á konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær fá Alecensa. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri sem fá Alecensa verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að síðasti skammtur af Alecensa er tekinn.

Meðganga

Lítill sem engin gögn liggja fyrir um notkun Alecensa á meðgöngu. Vegna verkunarháttar lyfsins gæti Alecensa valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitúrhreif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ef kvenkyns sjúklingar eða konur sem eru makar karlkyns sjúklinga sem fá Alecensa verða þungaðar meðan Alecensa er tekið eða á næstu 3 mánuðum eftir síðasti skammtur af Alecensa er tekinn verða þær að hafa samband við lækni og á að upplýsa þær um hugsanlega hættu fyrir fósttrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort alectinib eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ráðleggja á mæðrum að gefa ekki brjóst meðan þær fá Alecensa.

Frjósemi

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif Alecensa á frjósemi. Í almennum rannsóknum á eitúrhreifum lyfsins sáust engar aukaverkanir á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alecensa hefur lítill áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur og stjórnun véla þar sem sjúklingar gætu fundið fyrir hægslætti með einkennum (t.d. yfirliði, sundli, lághrýstingi) eða sjónkvillum meðan þeir taka Alecensa (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Gögnin sem lýst er hér fyrir neðan endurspeglar útsetningu fyrir Alecensa hjá 405 sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð sem tóku þátt í einni slembiraðaðri III. stigs klínískri rannsókn (BO28984) og tveimur II. stigs klínískum rannsóknum þar sem allir fengu sömu meðferð (NP28761, NP28673). Þessir sjúklingar fengu ráðlagðan skammt, 600 mg tvisvar á dag. Tímalengd útsetningar Alecensa í II. stigs klínísku rannsóknunum (NP28761, NP28673; N=253) var að miðgildi 11 mánuðir. Í BO28984-rannsókninni (ALEX; N=152) var tímalengd útsetningar Alecensa að miðgildi 17,9 mánuður, en tímalengd útsetningar crizotinibi var að miðgildi 10,7 mánuðir.

Algengustu aukaverkanir ($\geq 20\%$) voru hægðatregða (35%), bjúgur (30%, þ.m.t. útlímabjúgur, bjúgur, almennur bjúgur, bjúgur á augnlokum, bjúgur umhverfis augu, andlitsbjúgur og staðbundinn bjúgur) og vöðvaverkir (28%, þ.m.t. vöðvaverkir og verkir frá stoðkerfi).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 eru taldar upp þær aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu Alecensa í tveimur II. stigs klínískum rannsóknum (NP28761 og NP28673) og einni III. stigs klínískri rannsókn (BO28984; ALEX) og eftir markaðssetningu lyfsins.

Aukaverkanir sem taldar eru upp í töflu 3 eru flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers líffæraflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405), og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur Aukaverkanir (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Af öllum stigum (%)	Tíðniflokkur (af öllum stigum)	Af stigum 3-4* (%)
Blóð og eitlar			
Blóðleysi ¹⁾	17	Mjög algengar	3,0
Taugakerfi			
Bragðtruflanir ²⁾	5,2	Algengar	0,2
Augu			
Sjóntruflanir ³⁾	8,6	Algengar	0
Hjarta			
Hægsláttur ⁴⁾	8,9	Algengar	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Millivefslungnasjúkdómur / lungnabólga	0,7	Sjaldgæfar	0,2
Meltingarfæri			
Hægðatregða	35	Mjög algengar	0
Ógleði	19	Mjög algengar	0,5
Niðurgangur	16	Mjög algengar	0,7
Uppköst	11	Mjög algengar	0,2
Munnbólga ⁵⁾	3,0	Algengar	0
Lifur og gall			
Hækkað gildi gallrauða í blóði ⁶⁾	18	Mjög algengar	3,2
Hækkað gildi ASAT í blóði	15	Mjög algengar	3,7
Hækkað gildi ALAT í blóði	14	Mjög algengar	3,7
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði**	6,2	Algengar	0,2
Liffraskemmdir af völdum lyfja ⁷⁾	0,7	Sjaldgæfar	0,7
Húð og undirhúð			
Útbrot ⁸⁾	18	Mjög algengar	0,5
Ljósæmi	9,1	Algengar	0,2
Stoðkerfi og stoðvefur			
Vöðvaverkur ⁹⁾	28	Mjög algengar	0,7
Hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði	10	Mjög algengar	3,2
Nýru og þvagfæri			
Hækkað gildi kreatínins í blóði	7,2	Algengar	0,7*
Bráður nýrnaskaði	1,0	Algengar	1,0*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Bjúgur ¹⁰⁾	30	Mjög algengar	0,7

Líffæraflokkur Aukaverkanir (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Af öllum stigum (%)	Tíðniflokkur (af öllum stigum)	Af stigum 3-4* (%)
Rannsóknaniðurstöður			
Þyngdaraukning	12	Mjög algengar	0,7

* Þar með talið eitt tilvik af alvarleikastigi 5

** Tilkynnt hefur verið um hækkuð gildi alkalísks fosfatasa eftir markaðssetningu lyfsins og í II. og III. stigs klínískum lykilrannsóknnum.

¹⁾ Þ.m.t. tilvik blóðleysis og lækkaðs gildis blóðrauða

²⁾ Þ.m.t. bragðtruflanir og skert bragðskyn

³⁾ Þ.m.t. þokusýn, sjónskerðing, augngrugg (vitreous floaters), skert sjónskerpa, augnþurrkur og tvísýni

⁴⁾ Þ.m.t. hægsláttur og sínushægsláttur

⁵⁾ Þ.m.t. munnbólga og sár í munni

⁶⁾ Þ.m.t. hækkað gildi gallrauða í blóði, blóðgallrauðahækkun og hækkað gildi samtengds gallrauða (bilirubin conjugated) í blóði

⁷⁾ Þ.m.t. tveir sjúklingar þar sem tilkynnt var um lifrarskemmdir af völdum lyfja samkvæmt MedDRA-flokkun og einn sjúklingur þar sem tilkynnt var um 4. stigs hækkun á gildum ASAT og ALAT og lifrarskemmdir af völdum lyfja voru staðfestar í vefjasýni

⁸⁾ Þ.m.t. útbrot, dröfnuörðuútbrot, húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform), hörundsroði, almenn útbrot, örðuútbrot, útbrot með kláða, dröfnuútbrot og flagningsútbrot

⁹⁾ Þ.m.t. vöðvaverkir og verkir í stoðkerfi

¹⁰⁾ Þ.m.t. útlímabjúgur, bjúgur, almennur bjúgur, bjúgur á augnlokum, bjúgur í kringum augu, andlitsbjúgur og staðbundinn bjúgur

Lýsing valinna lyfjaaukaverkana

Öryggi Alecensa var almennt séð sambærilegt í III. stigs klínísku lykilrannsókninni BO28984 (ALEX) og í II. stigs rannsóknunum (NP28761, NP28673).

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Alvarlegur millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alecensa. Í klínískum rannsóknnum (NP28761, NP28673, BO28984) fékk 1 af 405 sjúklingum sem fengu meðferð með Alecensa (0,2%) 3. stigs millivefslungnasjúkdóm sem leiddi til þess að hann hætti meðferð með Alecensa. Í III. stigs klínísku rannsókninni BO28984 sáust engin 3. eða 4. stigs tilvik millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu hjá sjúklingum sem fengu Alecensa, en slíkt sást hjá 2,0% sjúklinga sem fengu crizotinib. Engin banvæn tilvik millivefslungnasjúkdóms komu fram í klínísku rannsóknunum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna frá öndunarferum sem bent geta til lungnabólgu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Eituráhrif á lifur

Í klínískum rannsóknnum (NP28761, NP28673, BO28984) fengu tveir sjúklingar með 3.-4. stigs hækkun á gildum ASAT/ALAT lifrarskemmdir af völdum lyfja sem staðfestar voru með vefjasýni. Að auki fékk einn sjúklingur 4. stigs lifrarskemmdir af völdum lyfja. Tvö þessara tilvika leiddu til þess Alecensa meðferð var hætt. Tilkynnt hefur verið um hækkuð gildi ASAT (15%) og ALAT (14%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alecensa í klínískum rannsóknnum (NP28761, NP28673, BO28984). Meirihluti þeirra tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2 og var tilkynnt um tilvik af alvarleikastigi ≥ 3 hjá 3,7% sjúklinga (ASAT) og 3,7% sjúklinga (ALAT). Þessi tilvik komu yfirleitt fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar, voru yfirleitt tímabundin og gengu til baka þegar gert var hlé á meðferð með Alecensa (tilkynnt hjá 1,5% sjúklinga (ASAT) og 3,0% sjúklinga (ALAT)) eða skammtar minnkaðir (tilkynnt hjá 2,2% sjúklinga (ASAT) og 1,2% sjúklinga (ALAT)). Hjá 1,2% sjúklinga (ASAT) og 1,5% sjúklinga (ALAT) leiddi hækkun til þess að meðferð með Alecensa var hætt. Í III. stigs klínísku rannsókninni BO28984 sást einnig 3. eða 4. stigs hækkun á gildum ALAT hjá 5% þeirra sem fengu Alecensa en 15% þeirra sem fengu crizotinib og 3. eða 4. stigs hækkun á gildum ASAT hjá 5% þeirra sem fengu Alecensa en 11% þeirra sem fengu crizotinib.

Tilkynnt hefur verið um hækkað gildi gallrauða hjá 18% sjúklinga sem fengu meðferð með Alecensa í klínískum rannsóknnum (NP28761, NP28673, BO28984). Meirihluti þeirra tilvika var af alvarleikastigi

1 eða 2; tilkynnt var um tilvik af alvarleikastigi 3 hjá 3,2% sjúklinga. Þessi tilvik komu yfirleitt fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar, voru yfirleitt tímabundin og meirihluti þeirra gekk til baka þegar skömmtum var breytt. Hjá 5,2% sjúklinga leiddi hækkað gildi gallrauða til þess að skömmtum var breytt og hjá 1,5% sjúklinga leiddi hækkað gildi gallrauða til þess að meðferð með Alecensa var hætt. Í III. stigs klínísku rannsókninni BO28984 sást 3. eða 4. stigs hækkun á gildi gallrauða hjá 3,3% þeirra sem fengu Alecensa en engum þeirra sem fengu crizotinib.

Hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð í klínískum rannsóknum á Alecensa komu samtímis fram hækkanir á gildum ALAT eða ASAT í ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda og á gildi heildargallrauða í ≥ 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda, með eðlilegu gildi alkalískis fosfatasa.

Fylgjast á með lifrarstarfsemi sjúklinga, þ.m.t. ALAT, ASAT og heildargallrauða, eins og lýst er í kafla 4.4 og bregðast við breytingum eins og lýst er í kafla 4.2.

Hægsláttur

Tilkynnt hefur verið um hægslátt (8,9%) af alvarleikastigi 1 eða 2 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alecensa í klínískum rannsóknum (NP28761, NP28673, BO28984). Engir sjúklingar fengu hægslátt af alvarleikastigi ≥ 3 . Hjá 66 af 365 sjúklingum (18%) sem fengu Alecensa var hjartsláttartíðni eftir töku skammtsins undir 50 slögum á mínútu. Í III. stigs klínísku rannsókninni BO28984 var hjartsláttartíðni eftir töku skammta undir 50 slögum á mínútu hjá 15% sjúklinga sem fengu Alecensa en 20% sjúklinga sem fengu crizotinib. Meðhöndla á sjúklinga sem fá hægslátt með einkennum eins og ráðlagt er í köflum 4.2 og 4.4. Ekkert tilvik hægsláttar hefur leitt til þess að meðferð með Alecensa væri hætt.

Alvarlegir vöðvaverkir og hækkun á gildi CPK

Tilkynnt hefur verið um vöðvaverki (28%), þ.m.t. vöðvaverkjaköst (22%) og verki í vöðvum og beinum (7,4%), hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alecensa í klínískum rannsóknum (NP28761, NP28673, BO28984). Meirihluti þeirra tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2 og tilkynnt var um tilvik af alvarleikastigi 3 hjá þremur sjúklingum (0,7%). Eingöngu reyndist nauðsynlegt að breyta skömmtum af Alecensa vegna þessara aukaverkana hjá tveimur sjúklingum (0,5%); meðferð með Alecensa var ekki hætt vegna þessara tilvika vöðvaverkja. Hækkun á gildi CPK kom fram hjá 43% af 362 sjúklingum þar sem rannsóknastofugögn um CPK voru tiltæk í klínískum rannsóknum á Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984). Tíðni 3. stigs hækkunar á gildi CPK var 3,7%. Miðgildi tíma fram að 3. stigs hækkun á gildi CPK var 14 dagar í öllum rannsóknunum (NP28761, NP28673, BO28984). Skömmtum var breytt hjá 3,2% sjúklinga vegna hækkunar á gildi CPK; meðferð með Alecensa var ekki hætt vegna hækkananna á gildi CPK. Ekki var tilkynnt um alvarlega vöðvaverki í klínísku rannsókninni BO28984. Tilkynnt var um 3. stigs hækkun á gildi CPK hjá 2,6% sjúklinga sem fengu Alecensa og 1,3% sjúklinga sem fengu crizotinib; miðgildi tíma að 3. stigs hækkun á gildi CPK var 27,5 dagar hjá sjúklingum sem fengu Alecensa og 369 dagar hjá sjúklingum sem fengu crizotinib í III. stigs klínísku lykilrannsókninni BO28984 (ALEX).

Áhrif á meltingarveg

Hægðatregða (35%), ógleði (19%), niðurgangur (16%) og uppköst (11%) voru algengustu aukaverkanir á meltingarveg sem tilkynnt var um. Flest þessara tilvika voru væg eða miðlungi alvarleg; tilkynnt var um 3. stigs tilvik niðurgangs (0,7%), ógleði (0,5%) og uppkasta (0,2%). Þessi tilvik leiddu ekki til þess að meðferð með Alecensa væri hætt. Miðgildi tíma fram að því að hægðatregða, ógleði, niðurgangur og/eða uppköst komu fram í klínískum rannsóknum (NP28761, NP28673, BO28984) var 21 dagar. Tíðni þessara tilvika minnkaði eftir fyrsta mánuð meðferðarinnar. Í III. stigs klínísku rannsókninni BO28984 fékk einn sjúklingur (0,2%) í hópnum sem fékk Alecensa 4. stigs ógleði og í hópnum sem fékk crizotinib var tíðni 3. eða 4. stigs tilvika 3,3% fyrir ógleði, 3,3% fyrir uppköst og 2,0% fyrir niðurgang.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun á að fylgjast vandlega með sjúklingnum og hefja almenna stuðningsmeðferð. Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun Alecensa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ælishemjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01XE36.

Verkunarháttur

Alectinib er mjög sértækur og öflugur hemill á virkni ALK og RET týrosín kínasa. Í forklíniskum rannsóknum leiddi hömlun á virkni ALK týrosín kínasa til blokkunar eftirfylgjandi (downstream) boðferla, þ.m.t. STAT 3 og PI3K/AKT og örvunar á dauða æxlisfrumna (stýrðs frumudauða).

Alectinib er virkt bæði *in vitro* og *in vivo* gegn stökkbreyttum gerðum ALK ensímsins, þ.m.t. stökkbreytingum sem valda ónæmi gegn crizotinibi. Helsta umbrotsefni alectinibs (M4) hefur sýnt svipaða virkni og reynst álíka öflugt *in vitro*.

Samkvæmt forklíniskum gögnum er alectinib ekki hvarfefni fyrir p-glýkóprótein eða BCRP, sem bæði eru útlæðisflutningsprótein í blóð-heila þröskuldi, og því getur það dreifst um miðtaugakerfið og haldist innan þess.

Verkun og öryggi

ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Öryggi og verkun Alecensa voru rannsökuð í fjölþjóðlegri, slembiraðaðri, opinni III. stigs klíniskri rannsókn (BO28984, ALEX) hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Áður en slembiraðað var í rannsóknina var gerð krafa um að tjáning ALK próteinsins í öllum vefjasýnum sjúklinga prófuð með Ventana and-ALK (D5F3) mótefnalitun á miðlægrri rannsóknarstofu væri jákvæð.

Alls voru 303 sjúklingar teknir inn í III. stigs rannsóknina, 151 sjúklingi var slembiraðað til að fá crizotinib og 152 sjúklingum var slembiraðað til að fá Alecensa til inntöku, í ráðlögðum skömmtum sem eru 600 mg tvisvar á sólarhring.

Slembiröðun var lagskipt eftir ECOG færnistuðli (0/1 eða 2), kynþætti (asískur eða ekki asískur) og meinvörpum í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar (já eða nei). Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á að Alecensa reyndist betur en crizotinib með tilliti til lifunar án versunar sjúkdóms, að mati rannsakenda samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðum. Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru sem hér segir: fyrir hópinn sem fékk Alecensa var miðgildi aldurs 58 ár (54 ár fyrir crizotinib), 55% kvenkyns (58% fyrir crizotinib), 55% ekki asískir (54% fyrir crizotinib), 61% án sögu um reykingar (65% fyrir crizotinib), 93% með ECOG færnistuðul 0 eða 1 (93% fyrir crizotinib), 97% með sjúkdóm á stigi IV (96% fyrir crizotinib), 90% með vefjafræðilega eiginleika kirtilkrabbameins (94% fyrir crizotinib), 40% með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar (38% fyrir crizotinib) og 17% höfðu áður fengið geislameðferð á miðtaugakerfi (14% fyrir crizotinib).

Rannsóknin náði aðalmarkmiði sínu við frumgreininguna, þ.e. sýndi fram á tölfræðilega marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakenda. Niðurstöður varðandi verkun eru teknar

saman í töflu 4 og Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakenda er sýnt á mynd 1.

Tafla 4 Samantekt niðurstaðna varðandi verkun í BO28984-rannsókninni (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Miðgildi tímalengdar eftirfylgni (mánuðir)	17,6 (á bilinu 0,3 – 27,0)	18,6 (á bilinu 0.5 – 29.0)
Aðalmælibreyta fyrir verkun		
Lifun án versnunar sjúkdóms (að mati rannsakenda)		
Fjöldi sjúklinga með versnun n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Miðgildi (mánuðir)	11,1	NE
[95% öryggismörk]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
Áhættuhlutfall		0,47
[95% öryggismörk]		[0,34; 0,65]
p-gildi (lagskipt log-rank próf)		p < 0,0001
Viðbótarmælibreytur fyrir verkun		
Lifun án versnunar sjúkdóms (að mati óháðrar matsnefndar)*		
Fjöldi sjúklinga með versnun n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Miðgildi (mánuðir)	10,4	25,7
[95% öryggismörk]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
Áhættuhlutfall		0,50
[95% öryggismörk]		[0,36; 0,70]
p-gildi (lagskipt log-rank próf)		p < 0,0001
Tími fram að versnun sjúkdóms í miðtaugakerfi (að mati óháðrar matsnefndar)*, **		
Fjöldi sjúklinga með versnun n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Orsakasértækt áhættuhlutfall		0,16
[95% öryggismörk]		[0,10; 0,28]
p-gildi (lagskipt log-rank próf)		p < 0,0001
12-mánaða uppsöfnuð tíðni versnunar í miðtaugakerfi (að mati óháðrar matsnefndar)		
[95% öryggismörk]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
Hlutlæg svörunartíðni (objective response rate) (að mati rannsakenda)*, ***		
Sjúklingar sem svöruðu meðferð n (%)	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Heildarlifun*		
Fjöldi sjúklinga sem létust n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Miðgildi (mánuðir)	NE	NE
[95% öryggismörk]	[NE; NE]	[NE; NE]
Áhættuhlutfall		0,76
[95% öryggismörk]		[0,48; 1,20]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Tímalengd svörunar (að mati rannsækenda) Miðgildi (mánuðir) [95% öryggismörk]	N=114 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]
Hlutlæg svörunartíðni í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með mælanleg meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar Sjúklingar sem svöruðu meðferð í miðtaugakerfi n (%) [95% öryggismörk]	N=22 11 (50,0%) [28,2; 71,8]	N=21 17 (81,0%) [58,1; 94,6]
Sjúklingar með algera svörun í miðtaugakerfi n (%)	1 (5%)	8 (38%)
Svörun í miðtaugakerfi, miðgildi (mánuðir) [95% öryggismörk]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8; NE]
Hlutlæg svörunartíðni í miðtaugakerfi hjá sjúklingum með mælanleg eða ómælanleg meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar (að mati óháðrar matsnefndar) Sjúklingar sem svöruðu meðferð í miðtaugakerfi n (%) [95% öryggismörk]	N=58 15 (25,9%) [15,3; 39,0]	N=64 38 (59,4%) [46,4; 71,5]
Sjúklingar með algera svörun í miðtaugakerfi n (%)	5 (9%)	29 (45%)
Svörun í miðtaugakerfi, miðgildi (mánuðir) [95% öryggismörk]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

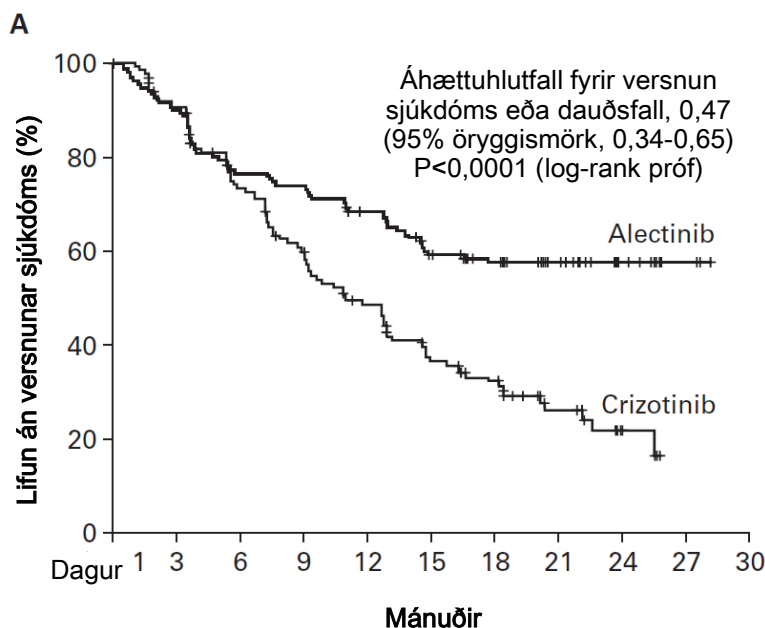
* Helstu viðbótarmælibreytur sem voru hluti af forgangs-röðunargreiningu (hierarchical testing)

** Samkeppnisáhættugreining á framvindu sjúkdóms í miðtaugakerfi, samkeppnisatvik voru altæk (systemic) framvinda og dauðsföll

*** 2 sjúklingar í hópnum sem fékk crizotinib og 6 sjúklingar í hópnum sem fékk alectinib sýndu algera svörun
NE = ekki unnt að meta

Ávinningur varðandi lifun án versunar sjúkdóms var sambærilegur fyrir sjúklinga með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar (áhættuhlutfall = 0,40; 95% öryggismörk: 0,25-0,64; miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms í hópnum sem fékk Alecensa = NE, 95% öryggismörk: 9,2-NE, miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms í hópnum sem fékk crizotinib = 7,4 mánuðir, 95% öryggismörk: 6,6-9,6) og fyrir sjúklinga án meinvarpa í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar (áhættuhlutfall = 0,51; 95% öryggismörk: 0,33-0,80, miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms í hópnum sem fékk Alecensa = NE; 95% öryggismörk: NE, NE, miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms í hópnum sem fékk crizotinib = 14,8 mánuðir; 95% öryggismörk: 10,8-20,3), sem bendir til ávinnings af meðferð með Alecensa umfram meðferð með crizotinibi hjá báðum undirhópum.

Mynd 1: Kaplan Meier graf yfir lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakenda í BO28984-rannsókninni (ALEX)



Fjöldi í hættu

	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5		
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3	

Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með crizotinibi

Öryggi og verkun Alecensa hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem höfðu áður fengið meðferð með crizotinibi, voru rannsökuð í tveimur I/II. stigs klínískum rannsóknum (NP28673 og NP28761).

NP28673-rannsóknin

NP28673-rannsóknin var fjölsetra I/II. stigs rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, sem gerð var hjá sjúklingum með langt gengið ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem hafði versnað meðan þeir fengu meðferð með crizotinibi. Auk crizotinibs gátu sjúklingar hafa fengið fyrri meðferð með krabbameinslyfjum. Alls voru 138 sjúklingar teknir inn í II. stigs hluta rannsóknarinnar og fengu þeir Alecensa til inntöku í ráðlögðum skömmtum, 600 mg tvisvar á dag.

Aðalendapunkturinn var mat miðlægrar og óháðrar matsnefndar á verkun Alecensa, metinni sem hlutlægt svörunarhlutfall (Objective Response Rate, ORR), hjá heildarþýðinu (með eða án fyrri útsetningar fyrir frumuskemmandi krabbameinslyfjum), samkvæmt útgáfu 1.1 af RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Viðbótaraðalendapunktur var mat miðlægrar og óháðrar matsnefndar á hlutlægu svörunarhlutfalli samkvæmt útgáfu 1.1 af RECIST hjá sjúklingum sem áður höfðu verið útsettir fyrir frumuskemmandi krabbameinslyfjum. Niðurstaða var talin tölfræðilega marktæk ef lægri öryggismörk fyrir mat á hlutlægu svörunarhlutfalli væru hærri en fyrir fram skilgreindur 35% þröskuldur.

Lýðfræðilegar upplýsingar um sjúklinga voru í samræmi við heildarþýði sjúklinga með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Heildarrannsóknarþýðið var 67% af hvítum kynstofni, 26% af asískum uppruna, 56% konur og miðgildisaldur var 52 ár. Meirihluti sjúklinga hafði aldrei reykt (70%). ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færni stuðull við upphaf rannsóknar var 0 eða 1 hjá 90,6% sjúklinga og 2 hjá 9,4% sjúklinga. Við inntöku í rannsóknina voru 99% sjúklinga með IV. stigs sjúkdóm, 61% voru með meinvörp í heila og hjá 96% sjúklinga voru æxli flokkuð sem kirtilkrabbamein. Meðal sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni hafði 20% versnað meðan

á fyrri meðferð með crizotinib einu sér stóð og 80% hafði versnað meðan á meðferð með crizotinib og a.m.k. einu öðru krabbameinslyfi stóð.

NP28761-rannsóknin

NP28761-rannsóknin var fjölsetra I/II. stigs rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, sem gerð var hjá sjúklingum með langt gengið ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem hafði versnað meðan þeir fengu meðferð með crizotinibi. Auk crizotinibs gátu sjúklingar hafa fengið fyrri meðferð með krabbameinslyfjum. Alls voru 87 sjúklingar teknir inn í II. stigs hluta rannsóknarinnar og fengu þeir Alecensa til inntöku í ráðlögðum skömmtum, 600 mg tvisvar á dag.

Aðalendapunktur var mat miðlægrar og óháðrar matsnefndar á verkun Alecensa, metinni sem hlutlægt svörunarhlutfall, samkvæmt útgáfu 1.1 af RECIST. Niðurstaða var talin tölfræðilega marktæk ef lægri öryggismörk fyrir mat á hlutlægu svörunarhlutfalli væru hærri en fyrir fram skilgreindur 35% þröskuldur.

Lýðfræðilegar upplýsingar um sjúklinga voru í samræmi við heildarþýði sjúklinga með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Heildarrannsóknarþýðið var 84% af hvítum kynstofni, 8% af asískum uppruna og 55% konur. Miðgildisaldur var 54 ár. Meirihluti sjúklinga hafði aldrei reykt (62%). ECOG færnistuðull við upphaf rannsóknar var 0 eða 1 hjá 89,7% sjúklinga og 2 hjá 10,3% sjúklinga. Við inntöku í rannsóknina voru 99% sjúklinga með IV. stigs sjúkdóm, 60% voru með meinvörp í heila og hjá 94% sjúklinga voru æxli flokkuð sem kirtilkrabbamein. Meðal sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni hafði 26% versnað meðan á fyrri meðferð með crizotinib einu sér stóð og 74% hafði versnað meðan á meðferð með crizotinib og a.m.k. einu öðru krabbameinslyfi stóð.

Helstu niðurstöður varðandi verkun í NP28673- og NP28761-rannsóknunum eru teknar saman í töflu 5. Samantekt sameiginlegrar greiningar á endapunktum varðandi sjúkdóm í miðtaugakerfi eru í töflu 6.

Tafla 5 Niðurstöður varðandi verkun úr NP28673- og NP28761-rannsóknunum

	NP28673 Alecensa 600 mg tvisvar á dag	NP28761 Alecensa 600 mg tvisvar á dag
Miðgildislengd eftirfylgni (mánuðir)	21 (á bilinu 1 – 30)	17 (á bilinu 1 – 29)
Aðalmælibreytur fyrir verkun		
Hlutlæg svörunartíðni (objective response rate) (að mati óháðrar matsnefndar) hjá þýði þar sem unnt var að meta svörun	N=122 ^a	N = 67 ^b
Sjúklingar sem svöruðu N (%) [95% öryggismörk]	62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
Hlutlæg svörunartíðni (að mati óháðrar matsnefndar) hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum	N = 96	
Sjúklingar sem svöruðu N (%) [95% öryggismörk]	43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Viðbótarmælibreytur fyrir verkun		
Lengd svörunar (að mati óháðrar matsnefndar)	N = 62	N = 35
Fjöldi sjúklinga með tilvik N (%)	36 (58,1%)	20 (57,1%)
Miðgildi (mánuðir) [95% öryggismörk]	15,2 [11,2; 24,9]	14,9 [6,9; NE]
Lifun án versnunar sjúkdóms (að mati óháðrar matsnefndar)	N = 138	N = 87
Fjöldi sjúklinga með tilvik N (%)	98 (71,0%)	58 (66,7%)
Miðgildislengd (mánuðir) [95% öryggismörk]	8,9 [5,6; 12,8]	8,2 [6,3; 12,6]

NE = ekki hægt að meta

^a 16 sjúklingar voru ekki með mælanlegan sjúkdóm í upphafi rannsóknarinnar að mati óháðrar matsnefndar og voru ekki með í þeim hóp þar sem unnt var að meta svörun að mati óháðrar matsnefndar.

^b 20 sjúklingar voru ekki með mælanlegan sjúkdóm í upphafi rannsóknarinnar að mati óháðrar matsnefndar og voru ekki með í þeim hóp þar sem unnt var að meta svörun að mati óháðrar matsnefndar.

Niðurstöður varðandi hlutlægt svörunarhlutfall í NP28673 og NP28761-rannsóknunum voru svipaðar í öllum undirhópum sjúklinga sem skilgreindir voru út frá eiginleikum við upphaf rannsóknar, svo sem aldri, kyni, kynþætti, ECOG færnistuðli, meinvörpum í miðtaugakerfi og fyrri meðferð með krabbameinslyfjum, einkum með tilliti til lítils fjölda sjúklinga í sumum undirhópunum.

Tafla 6 Yfirlit yfir sameiginlega greiningu á endapunktum fyrir miðtaugakerfið í NP28673 og NP28761-rannsóknunum

Mælibreytur fyrir miðtaugakerfið (NP28673 og NP28761)	Alecensa 600 mg tvisvar á dag
Sjúklingar með mælanlegar skemmdir í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar	N=50
Hlutlægt svörunarhlutfall í miðtaugakerfi (að mati óháðrar matsnefndar)	
Sjúklingar sem svöruðu meðferð (%)	32 (64,0%)
[95% öryggismörk]	[49,2%; 77,1%]
Alger svörun	11 (22,0%)
Hlutasvörun	21 (42,0%)
Lengd svörunar í miðtaugakerfi (að mati óháðrar matsnefndar)	N=32
Sjúklingar þar sem lengd svörunar var mælanleg (%)	18 (56,3%)
Miðgildi (mánuðir)	11,1
[95% öryggismörk]	[7,6; NE]

NE = ekki hægt að meta

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Alecensa hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (bæði af smáfrumugerð og ekki af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur alectinibs og helsta virka umbrotsefnis þess (M4) hafa verið ákvarðaðar hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og heilbrigðum einstaklingum. Reiknað út frá þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru margfeldismeðaltöl (geometric mean) og fráviksstuðlar (coefficient of variation, %) fyrir lyfjahvarfabreytur alectinibs við jafnvægi sem hér segir: hámarkspéttni (C_{max}) u.þ.b. 665 ng/ml (44,3%), lágmarkspéttni (C_{min}) u.þ.b. 572 ng/ml (47,8%) og $AUC_{0-12klst}$ u.þ.b. 7.430 ng*klst./ml (45,7%). Margfeldismeðaltöl fyrir lyfjahvarfabreytur M4 við jafnvægi voru sem hér segir: C_{max} u.þ.b. 246 ng/ml (45,4%), C_{min} u.þ.b. 222 ng/ml (46,6%) og $AUC_{0-12klst}$ u.þ.b. 2.810 ng*klst./ml (45,9%).

Frásog

Alectinib frásogaðist eftir inntöku 600 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með ALK-jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem neytt höfðu fæðu, og náðist T_{max} eftir u.þ.b. 4 til 6 klukkustundir.

Við samfellda inntöku 600 mg tvisvar á dag nær þéttni alectinibs jafnvægi innan 7 daga. Uppsöfnunarhlutfall fyrir 600 mg skammt tvisvar á dag var u.þ.b. 6-falt. Þýðisgreining á lyfjahvörfum styður það að lyfjahvörf alectinibs séu skammtaháð á skammtabilinu 300 til 900 mg ef lyfið er tekið með fæðu.

Nýting (absolute bioavailability) alectinib hylkja var 36,9% (90% öryggismörk: 33,9%; 40,3%) hjá heilbrigðum einstaklingum sem neytt höfðu fæðu.

Eftir inntöku staks 600 mg skammts með fitu- og hitaeiningaríkri máltíð jókst útsetning fyrir alectinib og M4 u.þ.b. 3-falt miðað við ef skammturinn var tekinn á fastandi maga (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Alectinib og helsta umbrotsefni þess, M4, bindast í ríkum mæli próteinum í plasma manna (>99%), óháð þéttni virka efnisins. Hlutfall milli þéttni í blóði og plasma manna *in vitro* er að meðaltali 2,64 fyrir alectinib og 2,50 fyrir M4, við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls alectinibs við jafnvægi (V_{ss}) eftir gjöf í æð var 475 l, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi.

In vitro gögn benda ekki til þess að alectinib sé hvarfefni fyrir P-gp. Alectinib og M4 eru ekki hvarfefni fyrir BCRP eða OATP (organic anion-transporting polypeptide) 1B1/B3.

Umbrot

In vitro rannsóknir á umbroti sýndu að CYP3A4 er helsta CYP ísóensímið sem tekur þátt í umbroti alectinibs og helsta umbrotsefnis þess, M4, og er talið að það sjái um 40-50% af umbroti alectinibs. Niðurstöður úr rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum sýndu að alectinib og M4 voru helstu efnin í plasma og voru þau samtals u.þ.b. 76% af heildargeislavirkni í plasma. Margfeldismeðaltal hlutfalls umbrotsefnis og upprunalegs efnis við jafnvægi er 0,399.

Umbrotsefnið M1b var greint sem minni háttar umbrotsefni *in vitro* og í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum. Líklegt er að myndun umbrotsefnisins M1b og minni háttar handhverfu (isomer) þess M1a sé hvötuð af nokkrum CYP ísóensímum CYP (öðrum en CYP3A) og aldehyð dehydrógenasa (ALDH) ensímum.

In vitro rannsóknir benda ekki til þess að alectinib eða helsta umbrotsefni þess (M4) hamli virkni CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 við þéttni sem skiptir máli klínískt. Alectinib hamlar ekki OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 eða OCT2 við þéttni sem skiptir máli klínískt *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammts af ¹⁴C-merktu alectinibi hjá heilbrigðum einstaklingum var meirihluti geislavirkninnar skilinn út með hægðum (meðalendurheimt 97,8%) en aðeins hverfandi magn í þvagi (meðalendurheimt 0,46%). Í hægðum voru 84% af skammtinum skilin út sem óbreytt alectinib og 5,8% sem M4.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun (apparent clearance, CL/F) alectinibs 81,9 l/klst. Margfeldismeðaltal einstakra metinna gilda fyrir helmingunartíma brotthvarfs alectinibs var 32,5 klst. Sambærileg gildi fyrir M4 voru 217 l/klst. og 30,7 klst.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Hverfandi magn alectinibs og virka umbrotsefnisins M4 er skilið út óbreytt í þvagi (<0,2% af gefnum skammti). Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning fyrir alectinibi og M4 svipuð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf alectinibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Þar sem brotthvarf alectinibs verður aðallega með umbroti í lifur getur skerðing á lifrastarfsemi aukið þéttni alectinibs og/eða helsta umbrotsefnis þess, M4, í plasma. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning fyrir alectinibi og M4 svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi.

Eftir að sjúklingar með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) tóku inn stakan 300 mg skammt af alectinibi var C_{max} fyrir alectinib það sama en AUC_{inf} fyrir alectinib 2,2-falt hærra en hjá pöruðum heilbrigðum einstaklingum. C_{max} fyrir M4 var 39% lægra og AUC_{inf} fyrir M4 var 34% lægra, sem olli því að samanlögð útsetning fyrir alectinibi og M4 (AUC_{inf}) var 1,8-falt meiri hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi en hjá pöruðum heilbrigðum einstaklingum.

Í rannsókninni hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi tók einnig þátt hópur sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B) og sást lítillga aukin útsetning fyrir alectinibi hjá þeim hópi, borið saman við paraða heilbrigða einstaklinga. Gildi gallrauða, gildi albúmíns og prótrómbíntími voru þó yfirleitt ekki óeðlileg hjá sjúklingum í flokki Child Pugh B, sem bendir til þess að þeir séu ekki algerlega dægigerðir fyrir sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi og skerta efnaskiptagetu.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kynþáttar og kyns

Aldur, líkamsþyngd, kynþáttur eða kyn hafði engin áhrif sem skipta máli klínískt á altæka útsetningu fyrir alectinib eða M4. Líkamsþyngd sjúklinga sem tóku þátt í klínískum rannsóknum var á bilinu 36,9-123 kg. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með mjög mikla líkamsþyngd (>130 kg) (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir til að ganga úr skugga um hvort Alecensa hefur krabbameinsvaldandi áhrif.

Stökkbreytandi áhrif

Alectinib olli ekki stökkbreytingum í Ames stökkbreytingaprófi í bakteríum *in vitro* (reverse mutation assay), en olli vægri aukningu á tölulegum frávikum í *in vitro* litningaprófi (cytogenetic assay) í frumum úr lungum kínverskra hamstra (CHL-frumum) með efnaskiptaörvun og í örkjarnaprófi í beinmerg hjá rottum. Ástæða örvarunar á myndun örkjarna var óeðlilegur aðskilnaður litninga (sem veldur óeðlilegum fjölda litninga) en ekki örvun á litningarófi.

Skerðing á frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif Alecensa á frjósemi hjá dýrum. Í rannsóknum á almennum eituráhrifum sáust engar aukaverkanir á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri. Þessar rannsóknir voru gerðar hjá rottum við útsetningu sem var 2,6 sinnum útsetning hjá mönnum eða meira (miðað við AUC) við ráðlagða skammta sem námu 600 mg tvisvar á dag og hjá öpum við útsetningu sem var 0,5 sinnum útsetning hjá mönnum eða meira (miðað við AUC) við ráðlagða skammta sem námu 600 mg tvisvar á dag.

Vanskapandi áhrif

Alectinib hafði eituráhrif á fósturvísu og fóstur hjá þunguðum rottum og kaninum. Hjá þunguðum rottum olli alectinib algerum missi fósturvísu og fóstura (fósturláti) við útsetningu sem var 4,5-föld útsetning hjá mönnum miðað við AUC og smáum fósturum með skertan beinmyndunarþroska og minni háttar galla á líffærum við útsetningu sem var 2,7-föld útsetning hjá mönnum miðað við AUC. Hjá þunguðum kaninum olli alectinib missi fósturvísu og fóstura, smáum fósturum og aukinni tíðni afbrigðilegrar beinbyggingar við útsetningu sem var 2,9-föld útsetning hjá mönnum miðað við AUC eftir ráðlagða skammta.

Annað

Alectinib gleypir útfjólublátt ljós með bylgjulengd á bilinu 200 til 400 nm og í *in vitro* prófi á áhrifum ljóss á verkun lyfsins á ræktaðar bandvefsfrumur úr músum eftir geislun með útfjólubláu ljósi af tegund A (UVA) kom fram að lyfið hefur hugsanlega ljósvirkjuð eituráhrif (phototoxic potential).

Meðal marklíffæra hjá bæði rottum og öpum við útsetningu sem skiptir máli klínískt í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta voru blóðmyndunarkerfið, meltingarfæri og lifur og gallblaðra (ekki tæmandi upptalning).

Óeðlilegt útlit rauðra blóðkorna sást við útsetningu sem nam 10-60% eða meira af útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC. Hjá báðum tegundum sást stækkað vaxtarsvæði (proliferative zone) í slímhúð í meltingarvegi við útsetningu sem nam 20-120% eða meira af útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC. Hækkun gildi alkalísks fosfatasa úr lifur og tengds gallrauða (direct bilirubin) ásamt bóllumyndun/rýrnun/drepi í þekjuvef gallganga og stækkun/staðbundnu drepi í lifrarfrumum sáust hjá rottum og/eða öpum við útsetningu sem nam 20-30% eða meira af útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta, miðað við AUC.

Hjá öpum hafa sést væg blóðþrýstingslækkandi áhrif við útsetningu nálægt útsetningu sem skiptir máli klínískt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósa einhýdrat
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríum lárýl sulfat
Magnesíum sterat
Kalsíum karmellósi

Hylkisskel

Hýprómellósi
Carrageenan
Kalíum klóríð
Títantvíoxíð (E171)
Maíssterkja
Carnauba vax

Prentblek

Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Indigókarmín alúmínium lake (E132)
Carnauba vax
Hvítt shellac
Glýserýl mónóóleat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glös:

Geymið í upprunalegum umbúðum og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/ál (PA/Ál/PVC/Ál) þynnur sem hver inniheldur 8 hörð hylki.
Pakkningastærð: 224 hörð hylki (4 pakkar með 56 hylkjum).

HDPE glas með barnheldu loki og þurrkefni.
Pakkningastærð: 240 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1169/001
EU/1/16/1169/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. febrúar 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. desember 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Alecensa 150 mg hörð hylki
alectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur alectinib hýdróklóríð sem jafngildir 150 mg af alectinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

224 hörð hylki (4 pakkar með 56 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1169/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

alecensa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Alecensa 150 mg hörð hylki
alectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur alectinib hýdróklóríð sem jafngildir 150 mg af alectinibi.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

56 hörð hylki

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1169/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

alecensa

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Alecensa 150 mg hörð hylki
alectinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Alecensa 150 mg hörð hylki
alectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur alectinib hýdróklóríð sem jafngildir 150 mg af alectinibi.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

240 hörð hylki

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1169/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

alecensa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Alecensa 150 mg hörð hylki
alectinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur alectinib hýdróklóríð sem jafngildir 150 mg af alectinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og natríum. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

240 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1169/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Alecensa 150 mg hörð hylki alectinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Alecensa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Alecensa
3. Hvernig nota á Alecensa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Alecensa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Alecensa og við hverju það er notað

Hvað er Alecensa?

Alecensa er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið alectinib.

Við hverju er Alecensa notað?

Alecensa er notað handa fullorðnum til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumgerð, en það er ein tegund lungnakrabbameins. Það er notað ef lungnakrabbameinið:

- er „ALK-jákvætt“ – það þýðir að krabbameinsfrumurnar eru með galla í geni sem stjórnar framleiðslu ensíms sem nefnist ALK (anaplastic lymphoma kinase), sjá kaflann „Hvernig verkar Alecensa“ hér fyrir neðan.
- og er langt gengið

Hægt er að ávísa Alecensa sem fyrstuvalsmeðferð við lungnakrabbameini eða handa sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með lyfi sem inniheldur crizotinib.

Hvernig verkar Alecensa?

Alecensa hindrar verkun ensíms sem nefnist ALK týrosín kínasi. Óeðlilegar gerðir þessa ensíms (vegna galla í geninu sem stjórnar framleiðslu þess) taka þátt í að örva vöxt krabbameinsfrumna. Alecensa getur hægt á vexti krabbameinsins eða stöðvað hann. Það getur einnig orðið til þess að krabbameinsæxli minnki.

Ef spurningar vakna um verkun Alecensa eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi skaltu ræða við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

2. Áður en byrjað er að nota Alecensa

Ekki má nota Alecensa:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alectinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Alecensa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Alecensa er notað:

- ef þú ert með einhvern arfgengu kvillanna galaktósaóþol, arfgengur laktasaskortur eða vanfrásog glúkósa og galaktósa.

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú tekur Alecensa.

Alecensa getur valdið aukaverkunum sem þú þarft að segja læknum frá tafarlaust. Meðal þeirra eru:

- lifrarskemmdir (eituráhrif á lifur). Læknirinn mun taka blóðsýni til rannsókna áður en meðferð er hafin, síðan á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar, en sjaldnar eftir það. Það er til að ganga úr skugga um hvort þú hefur fengið lifrarkvilla meðan þú tekur Alecensa. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinn einkenna: gullitun húðar eða augnhvítu, verk hægra megin í kviðarholi, dökkt þvag, kláða í húð, minni svengdartilfinningu en venjulega, ógleði eða uppköst, þreytutilfinning, blæðingar eða ef þú merst auðveldar en venjulega.
- hægur hjartsláttur (hægsláttur).
- lungnabólga. Alecensa getur valdið alvarlegum eða lífshættulegum þrota (bólgu) í lungum meðan á meðferðinni stendur. Einkennin gætu verið svipuð og einkenni lungnakrabbameinsins. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir nýjum eða versnandi einkennum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum, mæði eða hósta, með eða án uppgangs, eða hita.
- alvarlegir vöðvaverkir, eymsli og máttleysi (vöðvaverkir). Læknirinn mun taka blóðsýni a.m.k. á 2 vikna fresti fyrsta mánuðinn og eftir því sem tilefni er til meðan á meðferð með Alecensa stendur. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð ný eða versnandi einkenni vöðvakvilla, þ.m.t. óútskýrður eða viðvarandi vöðvaverkur, eymsli eða máttleysi.

Fylgjast á með þessu meðan á notkun Alecensa stendur. Frekari upplýsingar eru í kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir.

Næmi fyrir sólarljósi

Þú skalt forðast sólarljós lengi í senn meðan þú tekur Alecensa og í 7 daga eftir að þú hættir því. Þú þarft að nota sólarvörn og varasalva með sólarvarnarstuðli 50 eða meira til að forðast sólbruna.

Börn og unglíngar

Notkun Alecensa handa börnum og unglíngum hefur ekki verið rannsökuð. Börn og unglíngar undir 18 ára aldri mega ekki nota lyfið.

Rannsóknir og próf

Læknirinn mun taka blóðsýni til rannsókna áður en meðferð með Alecensa er hafin, síðan á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar, en sjaldnar eftir það. Það er til að ganga úr skugga um að þú sért ekki með lifrar- eða vöðvakvilla meðan þú tekur Alecensa.

Notkun annarra lyfja samhliða Alecensa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruyf. Þetta er vegna þess að Alecensa getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja og sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun Alecensa.

Einkum er mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú tekur einhver eftirtalinn lyfja:

- digoxín, lyf við hjartakvillum
- dabígafran etexílat, lyf við blóðtöppum

- metótrexat, lyf við tilteknum tegundum krabbameins og sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. liðagigt)
- nilotiníb, lyf við tilteknum tegundum krabbameins
- lapatiníb, lyf við tilteknum tegundum brjóstakrabbameins
- mítóxantrón, lyf við tilteknum tegundum krabbameins og sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. MS)
- everolímus, lyf við tilteknum tegundum krabbameins og til að koma í veg fyrir að ónæmiskerfi líkamans hafni ígræddu nýra, hjarta eða lifur
- sirolímus, lyf til að koma í veg fyrir að ónæmiskerfi líkamans hafni ígræddu nýra, hjarta eða lifur
- tópotékan, lyf við tilteknum tegundum krabbameins.
- lyf sem notuð eru við AIDS/HIV (t.d. ritonavír, sakvínavír)
- lyf við sýkingum. Meðal þeirra eru lyf við sveppasýkingum (sveppalyf svo sem ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól) og lyf við tilteknum bakteríusýkingum (sýklalyf svo sem telitrómýcín)
- jóhannesarjurt, náttúrulyf sem notað er við þunglyndi
- lyf við flogum og krampaköstum (flogaveikilyf svo sem fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital)
- lyf við berklum (t.d. rifampicín, rifabútín)
- nefazódone, lyf við þunglyndi

Getnaðarvarnatöflur

Ef þú tekur Alecensa meðan þú notar getnaðarvarnatöflur getur virkni getnaðarvarnataflanna minnkað.

Notkun Alecensa með mat eða drykk

Gæta skal varúðar við neyslu greipaldinsafa, greipaldins eða beiskra appelsína (Sevilla-appelsína) meðan á meðferð með Alecensa stendur, þar sem það getur breytt magni af Alecensa í líkamanum.

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstagjöf - upplýsingar fyrir konur

Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur

- Þú mátt ekki verða þunguð meðan þú tekur þetta lyf. Ef þú ert fær um að eignast börn verður þú að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvarnir henta þér og maka þínum best. Ef þú tekur Alecensa meðan þú notar getnaðarvarnatöflur getur virkni getnaðarvarnataflanna minnkað.

Meðganga

- Ekki má taka Alecensa á meðgöngu. Það er vegna þess að það getur valdið barninu skaða.
- Ef þú verður þunguð meðan þú tekur lyfið eða innan 3 mánaða eftir að þú tekur síðasta skammt af því skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Brjóstagjöf

- Ekki má hafa barn á brjósti meðan lyfið er tekið. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Alecensa getur borist í brjóstamjólk og þannig hugsanlega valdið barninu skaða.

Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla, þar sem þú gætir fundið fyrir sjóntruflunum, hægum hjartslætti eða lágum blóðþrýstingi, sem geta valdið yfirliði eða sundli, meðan þú tekur Alecensa.

Alecensa inniheldur laktósa

Alecensa inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef lækni þinn hefur sagt þér að þó þolir ekki eða getir ekki melt tilteknar sykurtegundir skaltu ræða við hann áður en þú tekur þetta lyf.

Alecensa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 48 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum dagskammti (1.200 mg). Það jafngildir 2,4% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum. Ráðlagður dagskammtur af Alecensa (1.200 mg) inniheldur 48 mg af natríum. Þeir sem eru á natríumskertu fæði þurfa að hafa það í huga.

3. Hvernig nota á Alecensa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hve mikið á að taka?

- Ráðlagður skammtur er 4 hylki (600 mg) tvisvar á dag.
- Þú átt því að taka alls 8 hylki (1.200 mg) á hverjum degi.

Ef þú ert með alvarleg lifrarvandamál áður en meðferð með Alecensa er hafin:

- Ráðlagður skammtur er 3 hylki (450 mg) tvisvar á dag.
- Þú átt því að taka alls 6 hylki (900 mg) á hverjum degi.

Læknirinn gæti minnkað skammtinn, gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt ef þér líður illa.

Hvernig á að taka lyfið?

- Alecensa er tekið inn. Gleypa á hvert hylki heilt. Ekki má opna hylkin eða leysa þau upp.
- Nauðsynlegt er að taka Alecensa með mat.

Ef kastað er upp eftir töku Alecensa

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt af Alecensa skaltu ekki taka aukaskammt heldur aðeins taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Alecensa en þú átt að gera skaltu ræða tafarlaust við lækinn eða fara á sjúkrahús. Taktu lyfjapakkan og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Alecensa

- Ef meira en 6 klukkustundir eru þangað til taka á næsta skammt skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því.
- Ef minna en 6 klukkustundir eru þangað til taka á næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Alecensa

Ekki hætta að taka lyfið nema ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að Alecensa sé tekið tvisvar á dag eins lengi og læknirinn hefur ávísað því.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirtaldar aukaverkanir geta komið fram við notkun þessa lyfs.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana. Læknirinn gæti minnkað skammtinn, gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt:

- Gullitun húðar eða augnhvítu, verkur hægra megin á magasvæði, dökkt þvag, kláði í húð, minni svengdartilfinning en venjulega, ógleði eða uppköst, þreytutilfinning, blæðingar og mar koma fram við minna áreiti en venjulega (hugsanleg merki um lifrarkvilla)
- Ný eða versnandi merki um vöðvakvilla, þ.m.t. óútskýrður eða viðvarandi vöðvaverkur, eymsli eða máttleysi (hugsanleg merki um vöðvakvilla).

- Yfirlið, sundl og lágur blóðþrýstingur (hugsanleg merki um hægan hjartslátt)
- Ný eða versnandi einkenni, þ.m.t. öndunarerfiðleikar, mæði eða hósti, með eða án uppgangs, eða hiti – einkenni geta verið svipuð og einkenni lungnakrabbameinsins (hugsanleg merki um lungnabólgu). Alecensa getur valdið alvarlegum eða lífshættulegri bólgu í lungum meðan á meðferð stendur.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem gerð eru til að athuga með lifrarkvilla (há gildi alanín aminótransferasa, aspartat aminótransferasa og gallrauða)
- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem gerð eru til að athuga vöðvaskemmdir (há gildi kreatíníns fosfókínasa)
- þú gætir fundið fyrir þreytu, máttleysi eða mæði vegna fækkunar rauðra blóðkorna, einnig þekkt sem blóðleysi
- uppköst – ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt af Alecensa skaltu ekki taka aukaskammt heldur aðeins taka næsta skammt á venjulegum tíma
- hægðatregða
- niðurgangur
- ógleði
- útbrot
- þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum (bjúgur)
- þyngdaraukning

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna sem gerðar eru til að athuga nýrnastarfsemi (há gildi kreatíníns)
- þokusýn, sjóntap, svartir eða hvítir dílar í sjónsviðinu og tvísýni (augnvandamál)
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna sem gerðar eru til að athuga lifrar- eða beinkvilla (há gildi alkalísks fosfatasa)
- bólga í slímhúð í munni
- næmi fyrir sólarljósi – þú skalt forðast að dvelja lengi í senn í sólarljósi meðan þú tekur Alecensa og í 7 daga eftir að þú hættir því. Þú þarft að nota sólarvörn og varasalva með sólarvarnarstuðli 50 eða meira til að forðast sólbruna
- breytingar á bragðskyni
- skyndileg skerðing á nýrnastarfsemi (nýrnnavandamál)

Tilkynning aukaverkana

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Alecensa

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og annaðhvort þynnunni eða glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ef Alecensa er í þynnum, geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ef Alecensa er í glasi, geymið í upprunalegum umbúðum og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Alecensa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er alectinib. Hvert hart hylki inniheldur alectinib hýdróklóríð sem jafngildir 150 mg af alectinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - *Innihald hylkis*: laktósa einhýdrat (sjá kafla 2 „Alecensa inniheldur laktósa“), hýdroxýprópýlsellulósi, natríum lárýl sulfat (sjá kafla 2 „Alecensa inniheldur natríum“), magnesíum sterat, kalsíum karmellósi
 - *Hylkisskel*: hýprómellósi, carrageenan, kalíum klóríð, titantvíoxíð (E171), maíssterkja og carnauba vax
 - *Prentblek*: rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), indigókarmín alúmínium lake (E132), carnauba vax, hvítt shellac og glýserýl mónóóleat.

Lýsing á útliti Alecensa og pakkningastærðir

Alecensa hörð hylki eru hvít, með „ALE“ lettruðu með svörtu bleki á hylkislokið og „150 mg“ lettruðu með svörtu bleki á hylkisbolinn.

Hylkin eru í þynnum og eru fáanleg í öskjum sem innihalda 224 hörð hylki (4 pakkar með 56 hylkjum). Hylkin eru einnig fáanleg í plastglösum sem innihalda 240 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.