

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur alektiniba hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 150 mg alektiniba (*alectinib*).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 33,7 mg laktozes (monohidrāta formā) un 6 mg nātrija (nātrija laurilsulfāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Balta cietā kapsula, garums 19,2 mm, ar melnas tintes uzdruku "ALE" uz vāciņa un melnas tintes uzdruku "150 mg" uz korpusa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Alecensa indicēts monoterapijā kā pirmās izvēles ārstēšana pieaugušiem pacientiem ar anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) pozitīvu progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV).

Alecensa indicēts monoterapijā, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar ALK pozitīvu progresējošu NSŠPV, kas iepriekš ārstēti ar krizotinibu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Alecensa jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Lai noteiktu, kuriem pacientiem ir ALK pozitīvs NSŠPV, nepieciešams validēts ALK tests. Pirms Alecensa terapijas sākuma jābūt apstiprinātam ALK pozitīva NSŠPV statusam.

### Devas

Ieteicamā Alecensa deva ir 600 mg (četras 150 mg kapsulas), ko lieto divreiz dienā ēdienreīzu laikā (kopējā dienas deva ir 1200 mg).

Pacientiem ar esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*) jālieto 450 mg sākumdeva divreiz dienā ēdienreīzu laikā (kopējā dienas deva ir 900 mg).

### Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Alecensa jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim.

### Novēlotas vai izlaistas devas

Ja izlaista plānotā Alecensa deva, pacienti to var lietot, ja vien līdz nākamās devas lietošanas laikam nav atlicis mazāk par 6 stundām. Pacienti nedrīkst vienlaikus lietot divas devas, lai aizvietotu izlaisto devu. Ja pēc Alecensa devas lietošanas rodas vemšana, pacientiem nākamā deva jālieto paredzētajā laikā.

### Devas pielāgošana

Blakusparādību gadījumā var būt nepieciešama devas samazināšana vai Alecensa terapijas īslaicīga vai pilnīga pārtraukšana. Atkarībā no panesības Alecensa deva jāsamazina pakāpeniski pa 150 mg divreiz dienā. Ja pacienti nepanes devu 300 mg divreiz dienā, Alecensa terapija jāpārtrauc pilnīgi.

Zemāk 1. un 2. tabulā ir sniegti vispārēji devas pielāgošanas norādījumi.

#### **1. tabula. Devu samazināšanas shēma**

| <b>Devu samazināšanas shēma</b> | <b>Devu līmenis</b>  |
|---------------------------------|----------------------|
| Deva                            | 600 mg divreiz dienā |
| Pirmā devas samazināšana        | 450 mg divreiz dienā |
| Otrā devas samazināšana         | 300 mg divreiz dienā |

#### **2. tabula. Ieteikumi par devu pielāgošanu noteiktu blakusparādību gadījumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)**

| <b>CTCAE pakāpe</b>  | <b>Alecensa terapija</b>  |
|--|---|
| Jebkādas smaguma pakāpes IPS vai pneimonīts  | Ja nav konstatēts neviens cits iespējamais IPS vai pneimonīta cēlonis, Alecensa terapija nekavējoties jāpārtrauc pilnīgi  |
| Paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis, $\geq 3$ . pakāpe ( $> 5$ reizes pārsniedz NAR), un kopējais bilirubīna līmenis $\leq 2$ reizes pārsniedz NAR                                | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz rādītāji atgriezušies sākumstāvoklī vai atbilst $\leq 1$ . pakāpei ( $\leq 3$ reizes pārsniedz NAR), pēc tam jāatsāk zāļu lietošana samazinātā devā (skatīt 1. tabulu) |
| Paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis, $\geq 2$ . pakāpe ( $> 3$ reizes pārsniedz NAR), un kopējais bilirubīna līmenis $> 2$ reizes pārsniedz NAR, bet nav holestāzes vai hemolīzes | Pilnīgi jāpārtrauc Alecensa lietošana   |

| <b>CTCAE pakāpe</b>   | <b>Alecensa terapija</b>  |
|---|---|
| 2. vai 3. pakāpes bradikardija <sup>a</sup> (simptomātiska, var būt smaga un medicīniski būtiska, indicēta medicīniska iejaukšanās) | <p>Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai vai līdz brīdim, kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē. Jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa bradikardiju, kā arī asinsspiedienu pazeminošās zāles</p> <p>Ja konstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli, un pārtrauc to lietošanu vai pielāgo devu, pēc tam, kad stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai, vai kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē, var atsākt lietot iepriekšējo devu</p> <p>Ja nekonstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli vai, ja nepārtrauc to lietošanu, vai nemaina devu, pēc tam, kad stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai vai kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē, var atsākt lietot zāles samazinātā devā (skatīt 1. tabulu)</p> |
| 4. pakāpes bradikardija <sup>a</sup> (dzīvībai bīstamas sekas, indicēta tūlītēja iejaukšanās)                                       | <p>Ja nekonstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli, lietošana pilnīgi jāpārtrauc</p> <p>Ja konstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli, un pārtrauc to lietošanu vai pielāgo devu, pēc tam, kad stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai vai kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē, var atsākt lietot zāles samazinātā devā (skatīt 1. tabulu)</p> <p>Ja rodas recidīvs, šo zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc</p>  |
| Paaugstināts KFK līmenis > 5 reizes pārsniedz NAR   | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz atjaunojas sākumstāvoklis vai KFK līmenis ≤ 2,5 reizes pārsniedz NAR. Pēc tam jāatsāk zāļu lietošanas tādā pašā devā   |
| Paaugstināts KFK līmenis > 10 reižu pārsniedz NAR vai arī paaugstinātais KFK līmenis otro reizi > 5 reizes pārsniedz NAR            | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz atjaunojas sākumstāvoklis vai KFK līmenis ≤ 2,5 reizes pārsniedz NAR. Pēc tam jāatsāk zāļu lietošana mazākā devā, kā norādīts 1. tabulā  |

ALAT = alanīna aminotransferāze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; KFK = kreatīnfosfokināze; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji); IPS = intersticiāla plaušu slimība; NAR = normas augšējā robeža.

<sup>a</sup> Pulss zem 60 sitieniem minūtē.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar esošiem viegliem (*Child-Pugh A*) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) aknu darbības traucējumiem sākumdeva nav jāpielāgo. Pacientiem ar esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C*) jālieto 450 mg sākumdeva divreiz dienā (kopējā dienas deva ir 900 mg) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Visiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ieteicams veikt atbilstošu novērošanu (piemēram, noteikt aknu darbības marķierus), skatīt 4.4. apakšpunktu.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Alecensa nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Tomēr, tā kā alektinība eliminācija caur nierēm ir minimāla, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadus veci)*

Ierobežotie dati par Alecensa drošumu un efektivitāti pacientiem vecumā no 65 gadiem neliecina, ka gados vecākiem pacientiem ir nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem no 80 gadu vecuma nav pieejami.

#### *Pediātriskā populācija*

Alecensa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

#### *Pārmērīgi liela ķermeņa masa ( $> 130$ kg)*

Lai gan Alecensa FK simulāciju rezultāti neliecina par vāju iedarbību pacientiem, kuriem ir pārmērīgi liela ķermeņa masa (t.i.,  $> 130$  kg), alektinibs plaši izkliedējas un alektinība klīniskajos pētījumos ir bijuši iekļauti pacienti ar ķermeņa masu 36,9–123 kg. Dati par pacientiem ar ķermeņa masu  $> 130$  kg nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Alecensa jālieto iekšķīgi. Cietās kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst atvērt vai izšķīdināt. Tās jālieto ēdienreīzu laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret alektinību vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Alecensa klīniskajos pētījumos ziņots par IPS/pneimonīta gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas pulmonāli simptomi, kas liecina par pneimonītu. Ja nav konstatēti citi iespējami IPS vai pneimonīta cēloņi, pacientiem, kuriem diagnosticēta IPS vai pneimonīts, Alecensa lietošana nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Hepatotoksicitāte

Pivotālos klīniskajos pētījumos ar Alecensa pacientiem radās paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedza NAR, kā arī paaugstināts bilirubīna līmenis, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedza NAR (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums šādu notikumu bija pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos. Pivotālos klīniskajos pētījumos ar Alecensa tika ziņots, ka trim pacientiem, kuriem bija 3.–4. pakāpes ASAT/ALAT līmeņa paaugstināšanās, radās zāļu izraisīts aknu bojājums. Vienam ar Alecensa ārstētam pacientam klīniskajos pētījumos vienlaikus radās ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās, kas  $\geq 3$  reizes pārsniedza NAR, un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kas  $\geq 2$  reizes pārsniedza NAR, tomēr sārmainās fosfatāzes līmenis bija normāls.

Aknu funkcionālie rādītāji, tajā skaitā ALAT, ASAT un kopējā bilirubīna līmenis, jānosaka sākumstāvoklī un pēc tam pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos ik pēc 2 nedēļām. Pēc tam periodiski jākontrolē, jo notikumi ir iespējami arī pēc 3 mēnešiem, bet pacientiem, kuriem konstatē paaugstinātu aminotransferāžu un bilirubīna līmeni, pārbaudes jāveic biežāk. Atkarībā no blakusparādību smaguma Alecensa lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk, lietojot samazinātu devu, vai pilnīgi jāpārtrauc, kā aprakstīts 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Smaga mialģija un kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

Pivotālos pētījumos ar Alecensa ziņots, ka pacientiem radās mialģija vai skeleta muskuļu sāpes, tai skaitā 3. pakāpes notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pivotālos pētījumos ar Alecensa bija vērojama KFK līmeņa paaugstināšanās, tai skaitā 3. pakāpes notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) laika mediāna līdz brīdim, kad radās 3. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās, bija 14 dienas.

Pacientiem jāiesaka ziņot par jebkādam neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Ārstēšanas pirmajā mēnesī KFK līmenis jāvērtē ik pēc divām nedēļām, bet pacientiem, kuri ziņo par simptomiem, atbilstoši klīniskajām indikācijām. Atkarībā no KFK līmeņa paaugstināšanās smaguma pakāpes, uz laiku jāpārtrauc Alecensa lietošana, pēc tam atkal jāatsāk vai arī jāsamazina Alecensa deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Bradikardija

Lietojo ar Alecensa, var rasties simptomātiska bradikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē pulss un asinsspiediens. Asimptomātiskas bradikardijas gadījumā deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientiem ir simptomātiska bradikardija vai dzīvībai bīstams stāvoklis, jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, par kurām zināms, ka tās var izraisīt bradikardiju, kā arī antihipertensīvās zāles, un jāpielāgo Alecensa terapija, kā aprakstīts 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu, sadaļas "P-gp substrāti" un "BCRP substrāti").

### Fotosensibilizācija

Saistībā ar Alecensa lietošanu ziņots par fotosensibilizāciju pret saules gaismu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem Alecensa lietošanas laikā un vēl vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka izvairīties no ilgstošas uzturēšanās saulē. Pacientiem jāiesaka izmantot arī plaša spektra A (UVA)/B (UVB) ultravioleto staru saules aizsargkrēmu un lūpu balzamu (SPF  $\geq 50$ ), kas palīdz izvairīties no iespējamiem saules apdegumiem.

### Reproduktīvā vecuma sievietes

Alecensa lietošana grūtniecības laikā var kaitēt auglim. Pacientēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto Alecensa, ārstēšanas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Alecensa devas lietošanas jāizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

### Laktozes nepanesība

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### Nātrija saturs

Šīs zāles satur 48 mg nātrija katrā dienas devā (1200 mg), kas atbilst 2,4% PVO pieaugušajiem ieteiktā maksimālā patēriņa dienā (2 g).

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

##### Cītu zāļu ietekme uz alektinību

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas aktivē gan alektinību, gan tā galvenā aktīvā metabolīta metabolismu, un CYP3A veido 40–50 % no kopējā metabolisma aknās. M4 *in vitro* uzrādīja līdzīgu iedarbīgumu un aktivitāti pret ALK.

##### CYP3A induktori

Spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna 600 mg atkārtotu devu vienlaicīga iekšķīga lietošana vienreiz dienā kopā ar vienreizēju alektinību 600 mg devu samazināja alektinība  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  attiecīgi par 51% un 73% un palielināja M4  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  attiecīgi 2,20 un 1,79 reizes. Ietekme uz alektinību un M4 kombinēto iedarbību bija neliela,  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  samazinājās attiecīgi par 4% un 18%.

Pamatojoties uz alektinību un M4 kopējās iedarbības ietekmi, lietojot Alecensa vienlaicīgi ar CYP3A induktoriem, devas nav jāpielāgo. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A induktorus (tai skaitā, bet ne tikai, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)), ieteicama atbilstoša uzraudzība.

##### CYP3A inhibitori

Spēcīgā CYP3A4 inhibitora posakonazola 400 mg atkārtotu devu vienlaicīga iekšķīga lietošana divreiz dienā kopā ar vienreizēju alektinību 300 mg devu pastiprināja alektinība iedarbību –  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  palielinājās attiecīgi 1,18 un 1,75 reizes, un samazināja M4  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  attiecīgi par 71% un 25%. Ietekme uz alektinību un M4 kombinēto iedarbību bija neliela,  $C_{max}$  samazinājās par 7% un  $AUC_{inf}$  palielinājās 1,36 reizes. Pamatojoties uz alektinību un M4 kopējās iedarbības ietekmi, lietojot Alecensa vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem, devas nav jāpielāgo. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus (tai skaitā, bet ne tikai, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, nefazodonu, greipfrūtus vai Seviļas apelsīnus), ieteicama atbilstoša uzraudzība.

##### Zāles, kas paaugstina kuņģa vides pH

Protonu sūkņa inhibitora esomeprazola atkārtotu 40 mg devu lietošana vienreiz dienā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz alektinību un M4 kombinēto iedarbību. Tāpēc, lietojot Alecensa vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem vai citām zālēm, kas paaugstina kuņģa vides pH (piemēram, H2 receptoru antagonisti vai antacīdi), devas nav jāpielāgo.

##### Transportproteīnu ietekme uz alektinību izkliedi

M4 ir P-gp substrāts. Tā kā alektinibs inhibē P-gp, nav paredzams, ka tā lietošana vienlaicīgi ar P-gp inhibitoriem var būtiski ietekmēt M4 iedarbību.

##### Alektinība ietekme uz citām zālēm

##### P-gp substrāti

Alektinibs un tā galvenais aktīvais metabolīts M4 *in vitro* inhibē izplūdes transportproteīnu P-glikoproteīnu (P-gp), tādēļ alektinibs un M4 var paaugstināt vienlaicīgi lietotu P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Lietojot Alecensa vienlaicīgi ar P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, dabigatrāna eteksilātu, topotekānu, sirolimu, everolimu, nilotinību vai lapatinību), ieteicama atbilstoša uzraudzība.

##### BCRP substrāti

Alektinibs un M4 *in vitro* inhibē izplūdes transportproteīnu krūts vēža rezistences proteīnu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), tādēļ alektinibs un M4 var paaugstināt vienlaicīgi lietotu BCRP substrātu koncentrāciju plazmā. Lietojot Alecensa vienlaicīgi ar BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, mitoksantronu, topotekānu vai lapatinību), ieteicama atbilstoša uzraudzība.

##### CYP substrāti

*In vitro* alektinībam un M4 piemīt vāja un no laika atkarīga spēja inhibēt CYP3A4, un alektinībam klīniskā koncentrācijā piemīt neliels CYP3A4 un CYP2B6 inducēšanas potenciāls.

Atkārtotas alektinība 600 mg devas neietekmēja midazolāma (2 mg), kas ir jutīgs CYP3A substrāts, iedarbību, tāpēc vienlaicīgi lietotu CYP3A substrātu devas nav jāpielāgo.

Nevar pilnībā izslēgt CYP2B6 un PXR regulēto enzīmu, nevis tikai CYP3A4 indukcijas risku. Vienlaicīgi lietotu perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var samazināties.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka Alecensa lietošanas laikā izsargāties no grūtniecības. Pacientēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem Alecensa, terapijas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Alecensa devas lietošanas jāizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes.

##### Grūtniecība

Klīniskie dati par Alecensa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pamatojoties uz darbības mehānismu, Alecensa var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pacientēm, kurām iestājusies grūtniecība Alecensa lietošanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc pēdējās Alecensa devas lietošanas, jāsaņemas ar ārstu, un viņas jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alektinībs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt. Mātes jāinformē, ka Alecensa lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu Alecensa ietekmi, nav veikti. Vispārējos toksikoloģijas pētījumos nav konstatēta nevēlama ietekme uz vīriešu un sieviešu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Alecensa maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība, jo Alecensa lietošanas laikā pacientiem ir iespējama simptomātiska bradikardija (piemēram, ģībonis, reibonis vai hipotensija) vai redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk apkopotie dati atspoguļo Alecensa iedarbību 405 pacientiem ar ALK pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri piedalījās vienā randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (BO28984) un divos vienas grupas, II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673). Pacienti tika ārstēti, lietojot ieteicamo devu 600mg divreiz dienā. II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673; N=253). Alecensa lietošanas ilguma mediāna bija 11 mēneši. Pētījumā BO28984 (ALEX; N=152) Alecensa lietošanas ilguma mediāna bija 17,9 mēneši, toties krizotinība lietošanas ilguma mediāna bija 10,7 mēneši.

Biežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (NBP) ( $\geq 20\%$ ) bija aizcietējums (35%), tūska (30%), tai skaitā perifēra tūska, tūska, ģeneralizēta tūska, plakstiņu tūska, periorbitāla tūska, sejas tūska un lokalizēta tūska, un mialģija (28%), tai skaitā mialģija un skeleta-muskuļu sāpes).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā norādīta informācija par NBP, kas radušās pacientiem, kuri lietojuši Alecensa divos II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673) un vienā III fāzes klīniskajā pētījumā (BO28984; ALEX), kā arī pēcreģistrācijas periodā.



3. tabulā NBP uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma kategorijām, kas definētas atbilstoši šādiem kritērijiem: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

**3. tabula. Klīniskajos pētījumos ar Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) un pēcreģistrācijas periodā ziņotās NBP**

| Orgānu sistēmu klasifikācija<br>NBP (MedDRA)                           | Alecensa<br>N=405    |  |                     |
|--|----------------------|--|---------------------|
|  | Visas pakāpes<br>(%) | Biežuma kategorija<br>(jebkura pakāpe) | 3.–4. pakāpe<br>(%) |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                        |                      |  |                     |
| Anēmija <sup>1)</sup>  | 17                   | Ļoti bieži                             | 3,0                 |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       |                      |  |                     |
| Disgeizija <sup>2)</sup>   | 5,2                  | Bieži                                  | 0,2                 |
| <b>Acu bojājumi</b>  |                      |  |                     |
| Redzes traucējumi <sup>3)</sup>  | 8,6                  | Bieži                                  | 0                   |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                      |  |                     |
| Bradikardija <sup>4)</sup>   | 8,9                  | Bieži                                  | 0                   |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                      |  |                     |
| Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts                                | 0,7                  | Retāk                                  | 0,2                 |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                      |  |                     |
| Aizcietējums   | 35                   | Ļoti bieži                             | 0                   |
| Slikta dūša  | 19                   | Ļoti bieži                             | 0,5                 |
| Caureja  | 16                   | Ļoti bieži                             | 0,7                 |
| Vemšana  | 11                   | Ļoti bieži                             | 0,2                 |
| Stomatīts <sup>5)</sup>  | 3,0                  | Bieži                                  | 0                   |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                   |                      |  |                     |
| Paaugstināta bilirubīna koncentrācija <sup>6)</sup>                    | 18                   | Ļoti bieži                             | 3,2                 |
| Paaugstināta ASAT koncentrācija  | 15                   | Ļoti bieži                             | 3,7                 |
| Paaugstināta ALAT koncentrācija  | 14                   | Ļoti bieži                             | 3,7                 |
| Paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija**                      | 6,2                  | Bieži                                  | 0,2                 |
| Zāļu izraisīts aknu bojājums <sup>7)</sup>                             | 0,7                  | Retāk                                  | 0,7                 |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                      |  |                     |
| Izsitumi <sup>8)</sup>   | 18                   | Ļoti bieži                             | 0,5                 |
| Fotosensibilizācija  | 9,1                  | Bieži                                  | 0,2                 |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                  |                      |  |                     |
| Mialģija <sup>9)</sup>   | 28                   | Ļoti bieži                             | 0,7                 |
| Paaugstināta kreatīnfosfokināzes koncentrācija asinīs                  | 10                   | Ļoti bieži                             | 3,2                 |

| Orgānu sistēmu klasifikācija<br>NBP (MedDRA)               | Alecensa<br>N=405    |  |                     |
|--|----------------------|--|---------------------|
|  | Visas pakāpes<br>(%) | Biežuma kategorija<br>(jebkura pakāpe) | 3.–4. pakāpe<br>(%) |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>            |                      |  |                     |
| Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs               | 7,2                  | Bieži                                  | 0,7*                |
| Akūts nieru bojājums                                       | 1,0                  | Bieži                                  | 1,0*                |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b> |                      |  |                     |
| Tūska <sup>10)</sup>                                       | 30                   | Ļoti bieži                             | 0,7                 |
| <b>Izmeklējumi</b>   |                      |  |                     |
| Palielināta ķermeņa masa                                   | 12                   | Ļoti bieži                             | 0,7                 |

\* Ietverta viena 5. pakāpes blakusparādība.

\*\* Par paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni ziņots pēcreģistrācijas periodā un pivotālos II un III fāzes klīniskajos pētījumos.

<sup>1)</sup> Ietver anēmijas un pazemināta hemoglobīna līmeņa gadījumus.

<sup>2)</sup> Ietver disgeizijas un hipogeizijas gadījumus.

<sup>3)</sup> Ietver neskaidras redzes, redzes traucējumu, “peldošu” objektu stiklveida ķermenī, samazināta redzes asuma, astenopijas un diplopijas gadījumus.

<sup>4)</sup> Ietver bradikardijas un sinusa bradikardijas gadījumus.

<sup>5)</sup> Ietver stomatīta un mutes dobuma čūlu gadījumus.

<sup>6)</sup> Ietver paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs, hiperbilirubinēmijas un paaugstināta konjugētā bilirubīna līmeņa gadījumus.

<sup>7)</sup> Ietver ziņojumu par diviem pacientiem, kuriem ir bijusi patoloģija, kas saskaņā ar MedDRA terminu tiek apzīmēta kā zāļu izraisīts aknu bojājums, un vēl par vienu pacientu, kuram bijusi 4. pakāpes ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās un ar aknu biopsijas rezultātiem apstiprināts zāļu izraisīts aknu bojājums.

<sup>8)</sup> Ietver izsitumu, makulopapulozu izsitumu, aknei līdzīga dermatīta, ģeneralizētu izsitumu, papulozu izsitumu, niezošu izsitumu, makulāru izsitumu un eksfoliatīvu izsitumu gadījumus.

<sup>9)</sup> Ietver mialģijas un skeleta-muskuļu sāpju gadījumus.

<sup>10)</sup> Ietver perifēras tūskas, tūskas, ģeneralizētas tūskas, plakstiņu tūskas, periorbitālas tūskas, sejas tūskas un lokalizētas tūskas gadījumus.

### Atsevišķu zāļu izraisītu nevēlamo blakusparādību apraksts

Alecensa drošuma profils pivotālajā III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 (ALEX) un pivotālos II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673) kopumā bija līdzīgi.

#### Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Ar Alecensa ārstētajiem pacientiem bijusi smaga IPS/pneimonīts. Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) 1 no 405 ar Alecensa ārstētajiem pacientiem (0,2 %) bija 3. pakāpes IPS. Šī gadījuma dēļ pacientam tika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa. III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 pacientiem, kuri saņēma Alecensa, nenovēroja 3. vai 4. pakāpes IPS/pneimonītu, salīdzinot ar 2,0% pacientu, kuri saņēma krizotinību. Neviens no klīniskajiem pētījumiem nebija IPS gadījumu ar letālu iznākumu. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas pulmonāli simptomi, kas varētu liecināt par pneimonītu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) diviem pacientiem, kuriem bija 3.–4. pakāpes ASAT/ALAT līmeņa paaugstināšanās, aknu biopsijas rezultāti liecināja par zāļu izraisītu aknu bojājumu. Turklāt vienam pacientam novēroja 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību zāļu izraisītu aknu bojājumu. Divos gadījumos pacientiem tika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa. Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) ar Alecensa ārstētajiem pacientiem ziņots par nevēlamām blakusparādībām – paaugstināts ASAT un ALAT līmenis (attiecīgi 15 % un 14 %). Lielākajā daļā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes notikumi, un  $\geq 3$ . pakāpes notikumi radās attiecīgi 3,7 % un 3,7 % pacientu. Šie notikumi parasti radās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos, parasti tie bija pārejoši un izzuda, ja Alecensa terapija uz laiku tika pārtraukta (ziņots attiecīgi 1,5 % un 3,0 %

pacientu) vai samazināta deva (attiecīgi 2,2 % un 1,2 %). Attiecīgi 1,2 % un 1,5 % pacientu paaugstinātas ASAT vai ALAT koncentrācijas dēļ Alecensa terapija tika pārtraukta. III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 3. vai 4. pakāpes ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās novēroja 5% pacientu, kuri saņēma Alecensa, salīdzinot ar 15% un 11% pacientu, kuri saņēma krizotinibu.

Nevēlamo blakusparādību, paaugstinātu bilirubīna līmeni, klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) novēroja 18 % ar Alecensa ārstēto pacientu. Lielākajā daļā gadījumu tie bija 1. vai 2. smaguma pakāpes notikumi; 3. pakāpes notikumi radās 3,2 % pacientu. Šie notikumi parasti radās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos, parasti tie bija pārejoši un lielākā daļa izzuda pēc devas pielāgošanas. 5.2% pacientu paaugstinātas bilirubīna koncentrācijas dēļ bija jāpielāgo deva un 1,5 % pacientu paaugstinātas bilirubīna koncentrācijas dēļ Alecensa terapija bija jāpārtrauc. III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 3. vai 4. pakāpes paaugstinātu bilirubīna līmeni novēroja 3,3% pacientu, kuri saņēma Alecensa, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nebija paaugstināts bilirubīna līmenis un kuri saņēma krizotinibu.

Vienam Alecensa klīniskajos pētījumos ārstētam pacientam vienlaicīgi tika novērota ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās, kas  $\geq 3$  reizes pārsniedza NAR, un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kas  $\geq 2$  reizes pārsniedza NAR, tomēr sārmainās fosfatāzes līmenis bija normāls.

Pacientiem pastāvīgi jākontrolē nieru darbības rādītāji, tai skaitā ALAT, ASAT un kopējā bilirubīna koncentrācija, kā aprakstīts 4.4. apakšpunktā, un jārīkojas, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā.

#### Bradikardija

Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) ar Alecensa ārstētiem pacientiem ir ziņots par 1. vai 2. pakāpes bradikardijas gadījumiem (8,9 %). Nevienam pacientam nebija  $\geq 3$ . smaguma pakāpes notikumu. 66 no 365 ar Alecensa ārstētiem pacientiem (18 %) pulss pēc zāļu lietošanas bija lēnāks par 50 sitieniem minūtē (bpm). III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 15% ar Alecensa ārstētiem pacientiem pulss pēc zāļu lietošanas bija lēnāks par 50 bpm salīdzinot ar 20% pacientu, kuri saņēma krizotinibu. Pacienti, kuriem rodas simptomātiska bradikardija, jāārstē atbilstoši 4.2. un 4.4. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Nevienā gadījumā netika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa bradikardijas dēļ.

#### Smaga mialģija un KFK līmeņa paaugstināšanās

Klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) ar Alecensa ārstētiem pacientiem ir ziņots par mialģijas gadījumiem (28 %), tai skaitā mialģiju (22 %) un skeleta-muskuļu sāpēm (7,4 %). Vairumā gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpe, bet trim pacientiem (0,7 %) bija 3. smaguma pakāpe. Alecensa devas pielāgošana šo blakusparādību dēļ bija nepieciešama tikai diviem pacientiem (0,5 %); ārstēšana ar Alecensa netika pārtraukta mialģijas gadījumu dēļ. KFK līmeņa paaugstināšanās bija 43 % no tiem 362 pacientiem, par kuriem Alecensa klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) bija pieejami laboratoriskie dati par KFK līmeni. 3. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija 3,7 %. Pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) laika mediāna līdz brīdim, kad radās 3. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās, bija 14 dienas. 3,2 % pacientu KFK līmeņa paaugstināšanās dēļ bija nepieciešama devas pielāgošana; ārstēšana ar Alecensa netika pārtraukta KFK līmeņa paaugstināšanās gadījumā. Klīniskajā pētījumā BO28984 nav ziņots par smagiem mialģijas gadījumiem. Pivotalā III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 (ALEX) 2,6% pacientu, kuri saņēma Alecensa un 1,3% pacientu, kuri saņēma krizotinibu, tika ziņots par 3. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās; un laika mediāna līdz brīdim, kad radās 3. pakāpei atbilstoša KFK līmeņa asinīs paaugstināšanās, bija attiecīgi 27,5 dienas un 369 dienas.

#### Ietekme uz kuņģa-zarnu traktu

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā (KZT) bija aizcietējums (35 %), slikta dūša (19 %), caureja (16 %) un vemšana (11 %). Vairumā gadījumu šie notikumi bija viegli vai vidēji smagi, tomēr ir ziņots par 3. pakāpes caureju (0,7 %), sliktu dūšu (0,5 %) un vemšanu (0,2 %). Pacientiem netika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa šo gadījumu dēļ. Klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) laika mediāna līdz brīdim, kad radās aizcietējums, slikta dūša, caureja un/vai vemšana, bija 21 diena. Pēc pirmā mēneša ārstēšanas notikumu biežums samazinājās. Pivotalā III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 vienam pacientam Alecensa grupā (0,2%) radās 4. pakāpes slikta

dūša, un 3. un 4. pakāpes sliktas dūšas, vemšanas un caurejas sastopamība krizotiniba grupā bija attiecīgi 3,3%, 3,3% un 2,0%.

#### Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pacienti, kuriem notikusi pārdozēšana, rūpīgi jānovēro, un viņiem jānodrošina vispārēja atbalstoša aprūpe. Alecensa pārdozēšanas gadījumā nav pieejams specifisks antidots.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori; ATĶ kods: L01XE36.

#### Darbības mehānisms

Alektinibs ir izteikti selektīvs un spēcīgs ALK un RET tirozīnkināzes inhibitors. Preklīniskajos pētījumos ALK tirozīnkināzes aktivitātes inhibīcija bloķēja lejupejošos signālceļus, tai skaitā STAT 3 un PI3K/AKT, un izraisīja audzēja šūnu bojāeju (apoptozi).

Alektinibs *in vitro* un *in vivo* uzrādīja aktivitāti pret ALK enzīma mutantām formām, tai skaitā pret mutācijām, kuras nosaka rezistenci pret krizotinību. Galvenais alektiniba metabolīts (M4) *in vitro* uzrādīja līdzīgu iedarbīgumu un aktivitāti.

Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, alektinibs nav P-glikoproteīna vai BCRP substrāts, abi minētie savienojumi ir hematoencefāliskās barjeras izplūdes transportproteīni, tāpēc tas var nonākt centrālajā nervu sistēmā un tur saglabāties.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *ALK pozitīvs nesīkšūnu plaušu vēzis*

##### *Iepriekš neārstēti pacienti*

Alecensa drošumu un efektivitāti pētīja globālā nemaskētā, randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (BO28984, ALEX), kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar ALK pozitīvu NSSPV. Pirms randomizācijas pētījumā visiem pacientiem vajadzēja būt pozitīvam rezultātam centralizēti veiktās ALK proteīna ekspresijas pārbaudēs ar imūnhistoķīmijas (IHĶ) metodi, izmantojot Ventana anti-ALK (D5F3).

Kopumā šajā III fāzes pētījumā tika iekļauti 303 pacienti: 151 pacients tika randomizēts krizotiniba grupā, un 152 pacienti tika randomizēti Alecensa grupā un lietoja Alecensa perorāli ieteicamā devā, 600 mg divas reizes dienā.

Randomizācijas stratifikācijas faktori bija ECOG PS (0/1 vs. 2), rase (Āzijas vs. citas izcelsmes pacients) un metastāzes CNS pētījuma sākumā (jā vs. nē). Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pierādīt Alecensa pārākumu salīdzinājumā ar krizotinību, pamatojoties uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*Progression Free survival*, PFS), ko vērtēja pētnieks, izmantojot RECIST 1.1. Sākotnējie demogrāfiskie un slimības rādītāji Alecensa grupā bija šādi: vecuma mediāna 58 gadi (krizotiniba grupā — 54 gadi), 55 % bija sievietes (krizotiniba grupā — 58 %), 55 % nebija Āzijas

izcelsmes (krizotiniba grupā — 54 %), 61 % anamnēzē nebija smēķēšanas (krizotiniba grupā — 65 %), 93 % ECOG PS bija 0 vai 1 (krizotiniba grupā — 93 %), 97 % bija IV slimības stadija (krizotiniba grupā — 96 %), 90 % bija histoloģiski apstiprināta adenokarcinoma (krizotiniba grupā — 94 %), 40 % pētījuma sākumā bija metastāzes CNS (krizotiniba grupā — 38 %), un 17 % iepriekš bija saņēmuši CNS apstarošanu (krizotiniba grupā — 14 %).

Šī pētījuma primārajā analizē tika sasniegts primārais mērķa kritērijs: pierādīts statistiski nozīmīgs pētnieka vērtētās PFS paildzinājums. Efektivitātes dati ir apkopoti 4. tabulā, bet *Kaplan-Meier* līknes, kas raksturo PFS pētnieka vērtējumā, ir parādītas 1. attēlā.

**4. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pētījumā BO28984 (ALEX)**

|  | <b>Krizotinibs<br/>N=151</b> | <b>Alecensa<br/>N=152</b>    |
|--|------------------------------|------------------------------|
| <b>Novērošanas ilguma mediāna (mēneši)</b>                 | 17,6<br>(diapazons 0,3–27,0) | 18,6<br>(diapazons 0,5–29,0) |
| <b>Primārais efektivitātes rādītājs</b>                    |                              |                              |
| PFS (INV)  |                              |                              |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%)             | 102 (68 %)                   | 62 (41 %)                    |
| Mediāna (mēneši)   | 11,1                         | NV                           |
| [95 % TI]  | [9,1; 13,1]                  | [17,7; NV]                   |
| RK   |                              | 0,47                         |
| [95 % TI]  |                              | [0,34; 0,65]                 |
| Stratificētā <i>log-rank</i> p vērtība                     |                              | p < 0,0001                   |
| <b>Sekundārie efektivitātes rādītāji</b>                   |                              |                              |
| PFS (IRC)*   |                              |                              |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%)             | 92 (61 %)                    | 63 (41 %)                    |
| Mediāna (mēneši)   | 10,4                         | 25,7                         |
| [95 % TI]  | [7,7; 14,6]                  | [19,9; NV]                   |
| RK   |                              | 0,50                         |
| [95 % TI]  |                              | [0,36; 0,70]                 |
| Stratificētā <i>log-rank</i> p vērtība                     |                              | p < 0,0001                   |
| Laiks līdz progresēšanai CNS (IRC)*, **                    |                              |                              |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%)             | 68 (45 %)                    | 18 (12 %)                    |
| Cēlonim specifisks RK                                      |                              | 0,16                         |
| [95 % TI]  |                              | [0,10; 0,28]                 |
| Stratificētā <i>log-rank</i> p vērtība                     |                              | p < 0,0001                   |
| Kopējā progresēšanas CNS sastopamība 12 mēnešu laikā (IRC) | 41,4 %                       | 9,4 %                        |
| [95 % TI]  | [33,2; 49,4]                 | [5,4; 14,7]                  |
| ORR (INV)*, ***  |                              |                              |
| Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)                       | 114 (75,5 %)                 | 126 (82,9 %)                 |
| [95% CI]   | [67,8; 82,1]                 | [76,0; 88,5]                 |

|   | <b>Krizotinibs<br/>N=151</b>   | <b>Alecensa<br/>N=152</b>   |
|---|--|---|
| Kopējā dzīvildze*<br>Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%)<br>Mediāna (mēneši)<br>[95 % TI]<br><br>RK<br>[95 % TI]   | 40 (27%)<br>NV<br>[NV; NV]   | 35 (23%)<br>NV<br>[NV; NV]  |
|   | 0,76<br>[0,48; 1,20]   |   |
| Atbildes reakcijas ilgums (INV)<br>Mediāna (mēneši)<br>[95 % TI]  | N=114<br>11,1<br>[7,9; 13,0]   | N=126<br>NV<br>[NV; NV]   |
| CNS-ORR pacientiem ar izmērāmām metastāzēm CNS pētījuma sākumā<br>Pacienti ar CNS atbildes reakciju, n (%)<br>[95 % TI]<br><br>CNS-CR, n (%)<br><br>CNS-DOR, mediāna (mēneši)<br>[95 % TI]                      | N=22<br>11 (50,0 %)<br>[28,2; 71,8]<br><br>1 (5 %)<br><br>5,5<br>[2,1, 17,3] | N=21<br>17 (81,0 %)<br>[58,1; 94,6]<br><br>8 (38 %)<br><br>17,3<br>[14,8, NV] |
| CNS-ORR pacientiem ar izmērāmām un neizmērāmām metastāzēm CNS pētījuma sākumā (IRC)<br>Pacienti ar CNS atbildes reakciju, n (%)<br>[95 % TI]<br><br>CNS-CR, n (%)<br><br>CNS-DOR, mediāna (mēneši)<br>[95 % TI] | N=58<br>15 (25,9 %)<br>[15,3; 39,0]<br><br>5 (9 %)<br><br>3,7<br>[3,2, 6,8]  | N=64<br>38 (59,4 %)<br>[46,4; 71,5]<br><br>29 (45 %)<br><br>NV<br>[17,3, NV]  |

\* Svarīgākie sekundārie mērķa kritēriji, kas bija daļa no hierarhiskās testēšanas.

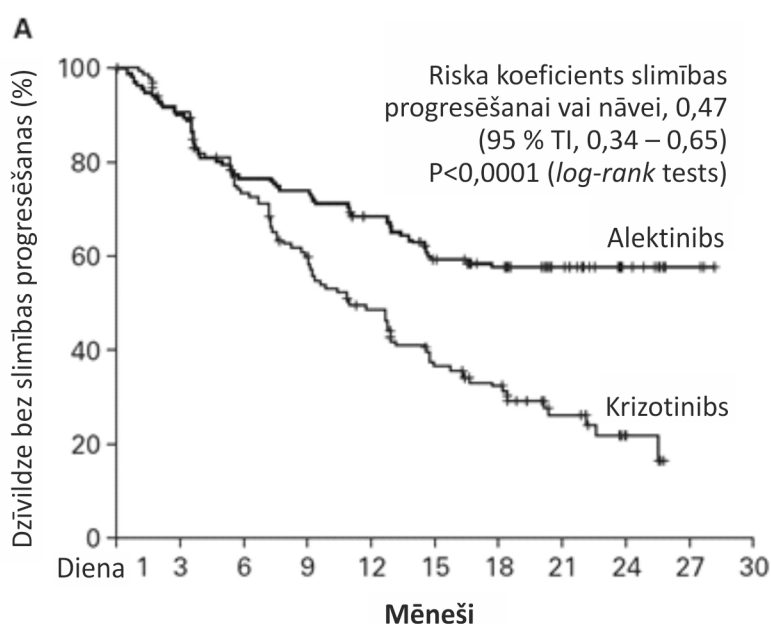
\*\* Konkurējošā riska analīze par progresēšanu CNS, sistēmisku progresēšanu un nāvi kā konkurējošiem notikumiem.

\*\*\* 2 pacientiem krizotiniba grupā un 6 pacientiem alektiniba grupā bija CR.

TI = ticamības intervāls; CNS = centrālā nervu sistēma; CR = pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); DOR = atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); RK = riska koeficients; IRC = neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee*); INV = pētnieks; NV = nav vērtējams; ORR = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*).

Līdzīgs PFS apmērs bija vērojams arī pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija metastāzes CNS (RK = 0,40, 95 % TI: 0,25-0,64, PFS mediāna, lietojot Alecensa = NV, 95 % TI: 9,2-NV, PFS mediāna, lietojot krizotinibu = 7,4 mēneši, 95 % TI: 6,6-9,6), un pacientiem, kuriem pētījuma sākumā nebija metastāžu CNS (RK = 0,51, 95 % TI: 0,33-0,80, PFS mediāna, lietojot Alecensa = NV, 95 % TI: NV, NV, PFS mediāna, lietojot krizotinibu = 14,8 mēneši, 95 % TI: 10,8-20,3), un tas liecina par Alecensa pārākumu salīdzinājumā ar krizotinibu abās apakšgrupās.

**1. attēls: Kaplan Meier likne par PFS pētnieku vērtējumā BO28984 (ALEX)**



Riskam pakļauto skaits

|             |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |
|-------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|
| Alektinibs  | 151 | 132 | 104 | 84  | 65 | 46 | 35 | 16 | 5  |   |
| Krizotinibs | 152 | 135 | 113 | 109 | 97 | 81 | 67 | 35 | 15 | 3 |

*Iepriekš ar krizotinibu ārstēti pacienti*

Alecensa drošumu un efektivitāti pacientiem ar ALK pozitīvu NSSPV, kuri iepriekš bija ārstēti ar krizotinibu, pētīja divos I/II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28673 un NP28761).

*NP28673*

Pētījums NP28673 bija I/II fāzes, vienas grupas, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās pacienti ar ALK pozitīvu progresējošu NSSPV, kuriem iepriekšējās krizotiniba terapijas laikā slimība bija progresējusi. Papildus krizotinibam pacienti iepriekš varēja būt saņēmuši ķīmijterapiju. Kopumā pētījuma II fāzes daļā piedalījās 138 pacienti, kuri iekšīgi lietoja ieteicamo Alecensa devu, 600 mg divreiz dienā.

Primārais mērķa kritērijs bija Alecensa efektivitāte, ko vērtēja pēc objektīvas atbildes reakcijas rādītāja (*Objective Response Rate, ORR*) saskaņā ar centrālās Neatkarīgās vērtēšanas komitejas (*Independent Review Committee, IRC*) vērtējumu, izmantojot norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*) 1.1. versiju vispārējā populācijā (ar iepriekš saņemtu citotoksisku ķīmijterapiju vai bez tās). Kombinētais primārais mērķa kritērijs bija vērtēt ORR pēc IRC vērtējuma saskaņā ar RECIST 1.1 pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši citotoksisku ķīmijterapiju. Zemāka aprēķinātās ORR ticamības robežvērtība, kas augstāka par definēto 35 % robežvērtību, varētu sasniegt statistiski ticamu rezultātu.

Pacientu demogrāfiskie raksturlielumi atbilda tiem, kādi novēroti ALK pozitīva NSSPV populācijā. Demogrāfiskie raksturlielumi kopējā pētījuma populācijā bija šādi: 67 % baltās rases pārstāvju, 26 % aziātu, 56 % sieviešu, vecuma mediāna 52 gadi. Lielākā daļa pacientu nebija smēķētāji (70 %). ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālais stāvoklis sākumstāvoklī bija 0 vai 1 (90,6 % pacientu) vai 2 (9,4 % pacientu). Iesaistoties pētījumā, 99 % pacientu bija IV stadijas slimība, 61 % bija metastāzes galvas smadzenēs, un 96 % pacientu audzējs bija klasificēts kā adenokarcinoma. 20 % no pētījumā iesaistītajiem pacientiem slimība iepriekš bija progresējusi, saņemot krizotiniba monoterapiju, bet 80 % tā bija progresējusi, saņemot krizotinibu un vismaz vienu ķīmijterapijas līdzekli.

### *Pētījums NP28761*

Pētījums NP28761 bija I/II fāzes, vienas grupas, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās pacienti ar ALK pozitīvu progresējošu NSSPV, kuriem iepriekš slimība bija progresējusi krizotiniba terapijas laikā. Papildus krizotinibam pacienti iepriekš varēja būt saņēmuši ķīmijterapiju. Kopumā pētījuma II fāzes daļā piedalījās 87 pacienti, kuri iekšķīgi lietoja ieteicamo Alecensa devu, 600 mg divreiz dienā.

Primārais mērķa kritērijs bija vērtēt Alecensa efektivitāti pēc ORR saskaņā ar centrālās IRC vērtējumu, izmantojot RECIST 1.1. versiju. Zemāka aprēķinātās ORR ticamības robežvērtība, kas augstāka par definēto 35 % robežvērtību, varētu sasniegt statistiski ticamu rezultātu.

Pacientu demogrāfiskie raksturlielumi atbilda tiem, kādi novēroti ALK pozitīva NSSPV populācijā. Kopējās pētījuma populācijas demogrāfiskie raksturlielumi bija šādi: 84 % bija baltās rases pārstāvji, 8 % bija aziāti, 55 % bija sievietes. Vecuma mediāna bija 54 gadi. Lielākā daļa pacientu nebija smēķētāji (62%). ECOG funkcionālais stāvoklis sākumstāvoklī bija 0 vai 1 (89,7 % pacientu) vai 2 (10,3 % pacientu). Iesaistoties pētījumā, 99 % pacientu bija IV stadijas slimība, 60 % bija metastāzes galvas smadzenēs, un 94% pacientu audzējs bija klasificēts kā adenokarcinoma. 26 % no pētījumā iesaistītajiem pacientiem slimība iepriekš bija progresējusi, saņemot krizotiniba monoterapiju, bet 74% tā bija progresējusi, saņemot krizotinibu un vismaz vienu ķīmijterapijas līdzekli.

Pētījumu NP28673 un NP28761 galvenie efektivitātes rezultāti apkopoti 5. tabulā. CNS mērķa kritēriju apkopotās analīzes kopsavilkums sniegts 6. tabulā.



**5. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā NP28673 un NP28761**

|   | <b>NP28673<br/>Alecensa 600 mg<br/>divreiz dienā</b>  | <b>NP28761<br/>Alecensa 600 mg<br/>divreiz dienā</b>   |
|---|---|--|
| <b>Novērošanas laika mediāna (mēneši)</b>   | 21<br>(1–30)  | 17<br>(1–29)   |
| <b>Primārie efektivitātes rādītāji</b>  |   |  |
| ORR (IRC) NA populācijā<br>Pacienti ar atbildes reakciju, N (%)<br>[95 % TI]                                | N=122 <sup>a</sup><br>62 (50,8 %)<br>[41,6 %, 60,0 %] | N = 67 <sup>b</sup><br>35 (52,2 %)<br>[39,7 %, 64,6 %] |
| ORR (IRC) ķīmijterapiju jau saņēmušajiem<br>pacientiem<br>Pacienti ar atbildes reakciju, N (%)<br>[95 % TI] | N = 96<br>43 (44,8 %)<br>[34,6 %, 55,3 %]             |  |
| <b>Sekundārie efektivitātes rādītāji</b>  |   |  |
| DOR (IRC)<br>Pacienti, kuriem bijuši notikumi, N (%)<br>Mediāna (mēneši)<br>[95 % TI]                       | N = 62<br>36 (58,1 %)<br>15,2<br>[11,2, 24,9]         | N = 35<br>20 (57,1 %)<br>14,9<br>[6,9, NV]             |
| PFS (IRC)<br>Pacienti, kuriem bijuši notikumi, N (%)<br>Ilguma mediāna (mēneši)<br>[95 % TI]                | N = 138<br>98 (71,0 %)<br>8,9<br>[5,6, 12,8]          | N = 87<br>58 (66,7 %)<br>8,2<br>[6,3, 12,6]            |

TI = ticamības intervāls; DOR = atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); IRC = neatkarīga vērtēšanas komiteja (*independent review committee*); NV = nav vērtējami (*not estimable*); ORR = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*); NA = novērtējama atbildes reakcija

<sup>a</sup> Saskaņā ar IRC novērtējumu 16 pacientiem sākumstāvoklī slimība nebija kvantitatīvi raksturojama, un šie pacienti netika iekļauti populācijā, kurā IRC vērtēja atbildes reakciju.

<sup>b</sup> Saskaņā ar IRC novērtējumu 20 pacientiem sākumstāvoklī slimība nebija kvantitatīvi raksturojama, un šie pacienti netika iekļauti populācijā, kurā IRC vērtēja atbildes reakciju.

Pētījumos NP28673 un NP28761 ORR rezultāti apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, rases, ECOG funkcionālā stāvokļa, metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS) un iepriekšējās ķīmijterapijas lietošanas, bija līdzīgi, it īpaši ņemot vērā nelielo pacientu skaitu šajās apakšgrupās.

**6. tabula. Pētījumu NP28673 un NP28761 CNS mērķa kritēriju apkopotās analīzes kopsavilkums**

| CNS rādītāji (NP28673 un NP28761)                          | Alecensa, 600 mg divreiz dienā |
|--|--------------------------------|
| <b>Pacienti ar izmērāmiem CNS bojājumiem sākumstāvoklī</b> | N = 50                         |
| CNS ORR (IRC)  |                                |
| Pacienti ar atbildes reakciju (%)                          | 32 (64,0 %)                    |
| [95 % TI]  | [49,2 %, 77,1 %]               |
| Pilnīga atbildes reakcija                                  | 11 (22,0 %)                    |
| Daļēja atbildes reakcija                                   | 21 (42,0 %)                    |
| CNS DOR (IRC)  | N=32                           |
| Pacientu skaits ar notikumiem (%)                          | 18 (56,3 %)                    |
| Mediāna (mēneši)   | 11,1                           |
| [95%TI]  | [7,6, NV]                      |

TI = ticamības intervāls; DOR = atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); IRC = neatkarīga vērtēšanas komiteja (*independent review committee*); ORR = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); NV = nav vērtējams (*not estimable*).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Alecensa visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās plaušu vēža (sīkšūnu un nesīkšūnu karcinomas) indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Alektiniba un tā galvenā aktīvā metabolīta (M4) farmakokinētiskie rādītāji noteikti pacientiem ar ALK pozitīvu NSSPV un veseliem indivīdiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, alektiniba  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  un  $AUC_{0-12hr}$  ģeometriskās vidējās vērtības (variāciju % koeficients) līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) un 7430 ng\*h/ml (45,7 %). M4  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  un  $AUC_{0-12hr}$  ģeometriskās vidējās vērtības līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi aptuveni 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) un 2810 ng\*h/ml (45,9 %).

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietojot 600 mg alektiniba devu divreiz dienā pēc ēšanas pacientiem ar ALK pozitīvu NSSPV, alektinibs uzsūcās, un  $T_{max}$  bija aptuveni 4 – 6 stundas.

Ilgstoši lietojot 600 mg devu divreiz dienā, alektiniba līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts septiņās dienās. Uzkrāšanās attiecība, lietojot 600 mg devu divreiz dienā, bija aptuveni seškārtīga. FK populācijas analīze liecina par alektiniba proporcionalitāti devai, devu diapazonā no 300 līdz 900 mg, lietojot zāles pēc ēšanas.

Alektiniba kapsulu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem, lietojot zāles pēc ēšanas bija 36,9 % (90 % TI: 33,9 %, 40,3 %).

Pēc vienreizējas 600 mg perorālas devas lietošanas kopā ar treknu un kalorijām bagātu maltīti alektiniba un M4 sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 3 reizes spēcīgāka nekā tad, ja zāles lietoja tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Alektinibs un tā galvenais metabolīts M4 izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (>99 %) neatkarīgi no aktīvās vielas koncentrācijas. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā alektiniba un M4 koncentrāciju cilvēka asinīs un plazmā vidējā attiecība *in vitro* ir attiecīgi 2,64 un 2,50. Alektiniba ģeometriskais vidējais izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī ( $V_{ss}$ ) pēc intravenozas ievadīšanas bija 475 l, kas liecina par plašu izkļiedi audos.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti *in vitro*, alektinibs nav P-gp substrāts. Alektinibs un M4 nav BCRP vai organisko anjonu transporta polipeptīda (OATP) 1B1/B3 substrāti.

### Biotransformācija

*In vitro* metabolisma pētījumi liecināja, ka CYP3A4 ir galvenais CYP izoenzīms, kas mediē alektiniba un tā galvenā metabolīta M4 metabolismu, un ir noteikts, ka tas nodrošina 40–50 % alektiniba metabolisma. Cilvēka masas līdzsvara pētījums liecināja, ka alektinibs un M4 ir galvenie plazmā cirkulējošie savienojumi, kas veido 76 % no kopējās radioaktivitātes plazmā. Metabolīta un sākotnējā savienojuma attiecības ģeometriskā vidējā vērtība līdzsvara stāvoklī ir 0,399.

*In vitro* un veselu pētāmo personu plazmā ir atklāts maznozīmīgs metabolīts M1b. Metabolīta M1b un tā maznozīmīgā izomēra M1a veidošanos varētu katalizēt CYP izoenzīmu (ne tikai CYP3A4, bet arī citi izoenzīmu) un aldehīddehidrogenāzes (ALDH) enzīmu kombinācija.

*In vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka ne alektinibs, ne tā galvenais aktīvais metabolīts (M4) klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. *In vitro* alektinibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibēja OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 vai OCT2.

### Eliminācija

Pēc vienreizējas ar <sup>14</sup>C iezīmēta alektiniba devas iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem lielākā daļa radioaktivitātes bija konstatējama fēcēs (vidējā atgūstamība 97,8 %), bet izvadīšana ar urīnu bija minimāla (vidējā atgūstamība 0,46 %). Fēcēs 84 % un 5,8 % no devas tika izvadīti neizmainīta alektiniba vai M4 veidā.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, alektiniba šķietamais klīrenss (CL/F) bija 81,9 l/stundā. Alektiniba individuālo prognozēto eliminācijas pusperioda vērtību ģeometriskā vidējā vērtība bija 32,5 stundas. Attiecīgās vērtības M4 bija attiecīgi 217 l stundā un 30,7 stundas.

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

#### Nieru darbības traucējumi

Niecīgs daudzums alektiniba un aktīvā metabolīta M4 izdalās neizmainītā veidā ar urīnu (<0,2 % devas). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, alektiniba un M4 iedarbība pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību bija līdzīga. Alektiniba farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā alektiniba eliminācija galvenokārt notiek metabolisma ceļā aknās, aknu darbības traucējumi var paaugstināt alektiniba un/vai tā galvenā metabolīta M4 koncentrāciju plazmā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, alektiniba un M4 iedarbība pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga.

Pēc vienas perorālas 300 mg alektiniba devas lietošanas pētāmām personām ar smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem alektiniba  $C_{max}$  bija tāds pats, bet  $AUC_{inf}$  bija 2,2 reizes palielināts, salīdzinot ar šiem parametriem atbilstoši piemeklētām veselām pētāmām personām. M4  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  vērtības bija attiecīgi par 39% un 34% mazākas, kā rezultātā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem alektiniba un M4 kombinētā iedarbība ( $AUC_{inf}$ ) bija 1,8 reizes spēcīgāka, salīdzinot ar atbilstoši piemeklētām veselām pētāmām personām.

Pētījumā par aknu darbības traucējumiem tika iekļauta arī grupa ar vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) aknu darbības traucējumiem, un šajā grupā novēroja nedaudz spēcīgāku alektiniba iedarbību, salīdzinot ar atbilstoši piemeklētām veselām pētāmām personām. Tomēr pētāmās personas, kuras atbilda *Child Pugh B* grupai, parasti necieta no bilirubīna un albumīna koncentrācijas vai protrombīna laika novirzēm, kas liecina, ka šie cilvēki, iespējams, nav tipiskas pētāmās personas ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pavājinātu metabolismu.

### Vecuma, ķermeņa masas, rases un dzimuma ietekme

Vecumam, ķermeņa masai, rasei vai dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz alektinību un M4 sistēmisko iedarbību. Klīniskajos pētījumos iekļauto pacientu ķermeņa masa bija 36,9–123 kg. Dati par pacientiem ar pārmērīgi lielu ķermeņa masu (> 130 kg) nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi, lai noskaidrotu Alecensa kancerogenitātes potenciālu, nav veikti.

### Mutagenitāte

Alektinibs nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā, taču izraisīja nelielu skaitlisku aberāciju skaita palielināšanos *in vitro* citoģenētiskajā testā, kurā izmantoja Ķīnas kāmjā plaušu (*Chinese Hamster Lung*, CHL) šūnas ar metabolisku aktivāciju, kā arī mikrokodoliņus žurku kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā. Mikrokodoliņu inducēšanas mehānisms bija patoloģiska hromosomu segregācija (aneigenitāte), nevis klastogēna ietekme uz hromosomām.

### Fertilitātes traucējumi

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu Alecensa ietekmi, nav veikti. Vispārējos toksikoloģijas pētījumos nenovēroja nevēlamu ietekmi uz vīriešu un sieviešu reproduktīvajiem orgāniem. Šos pētījumus veica ar žurkām un pērtiķiem, izmantojot iedarbību, kas attiecīgi bija vismaz 2,6 vai 0,5 reizes lielāka par iedarbību cilvēkiem, vērtējot pēc AUC, kāds tiek sasniegts, ja lieto ieteicamo devu 600 mg divreiz dienā.

### Teratogenitāte

Alektinibs ir toksisks grūsnu žurku un trušu embrijiem un augļiem. Grūsnām žurkām alektinība iedarbība, kas atbilst 4,5 reizes lielākam AUC nekā tiek novērots cilvēka organismā, izraisīja visu embriju un augļu bojāeju (spontānu grūsnības izbeigšanos), un iedarbība, kas atbilst 2,7 reizes lielākam AUC nekā tiek novērots cilvēka organismā, izraisīja augļu lieluma samazināšanos, osifikācijas palēnināšanos un nelielas orgānu patoloģijas. Grūsnēm trušiem alektinība iedarbība, kas atbilst 2,9 reizes lielākam AUC nekā pēc ieteicamās devas lietošanas tiek novērots cilvēkam, izraisīja embriju un augļu bojāeju, augļu lieluma samazināšanos un skeleta pārmaiņu sastopamības palielināšanos.

### Citi

Alektinibs absorbē UV starojumu no 200 līdz 400 nm un uzrādīja fototoksicitātes potenciālu *in vitro* fotodrošuma testā, kurā izmantoja kultivētus peles fibroblastus pēc apstarošanas ar UVA.

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos, kuros izmantoja klīniski nozīmīgas iedarbības devas, mērķa orgāni gan žurkām, gan pērtiķiem bija eritroīdā sistēma, kuņģa-zarnu trakts un aknu un žultsceļu sistēma, bet ne tikai.

Ja iedarbība bija 10–60 % no iedarbības cilvēkam vai lielāka par to, vērtējot pēc AUC ieteicamās devas lietošanas gadījumā, novēroja patoloģisku eritrocītu morfoloģiju. Ja iedarbība bija vismaz 20–120 % no iedarbības cilvēkiem pēc ieteicamās devas lietošanas, vērtējot AUC, abu sugu dzīvniekiem novēroja proliferatīvās zonas paplašināšanos kuņģa-zarnu trakta gļotādā. Žurkām un/vai trušiem, novēroja sārmainās fosfatāzes tiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, žultsvadu epitēlija vakuolizāciju/deģenerāciju/nekrozi, kā arī hepatocītu palielināšanos/fokālu nekrozi, ja iedarbība bija 20–30 % vai vairāk no iedarbības cilvēkiem pēc ieteicamās devas lietošanas, vērtējot pēc AUC, kā arī.

Pērtiķiem novēroja vieglu hipotensīvu iedarbību, ja iedarbība bija aptuveni līdzīga klīniski nozīmīgajai iedarbībai.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts  
Hidroksiropilceluloze  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts  
Karmelozes kalcija sāls

#### Kapsulas apvalks

Hipromeloze  
Karagenīns  
Kālija hlorīds  
Titāna dioksīds (E171)  
Kukurūzas ciete  
Karnaubas vasks

#### Apdrukas tinte

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)  
Karnaubas vasks  
Baltā šellaka  
Glicerilmonooleāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Blisteri:

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudeles:

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija (PA/Alu/PVH/Alu) blisteri ar 8 cietajām kapsulām.

Iepakojuma lielums: 224 cietās kapsulas (4 iepakojumi pa 56 cietajām kapsulām).

ABPE pudele ar bērniem neatveramu aizdari un iestrādātu desikantu (mitruma saistītāju).

Iepakojumā: 240 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. gada 16. februāris  
Pārreģistrācijas datums: 2017. gada 1. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alecensa 150 mg cietās kapsulas  
alectinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur alektiniba hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 150 mg alektiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

224 (4 iepakojumi pa 56) cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1169/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

alecensa

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **TIEŠAIS IEPAKOJUMS BLISTERIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alecensa 150 mg cietās kapsulas  
alectinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur alektiniba hidrochlorīdu, kura daudzums atbilst 150 mg alektiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

56 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1169/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

alecensa

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alecensa 150 mg cietās kapsulas  
alectinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE PUDELEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alecensa 150 mg cietās kapsulas  
alectinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur alektiniba hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 150 mg alektiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

240 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1169/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

alecensa

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES UZLĪME**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alecensa 150 mg cietās kapsulas  
alectinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur alektiniba hidrochlorīdu, kura daudzums atbilst 150 mg alektiniba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

240 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1169/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Alecensa 150 mg cietās kapsulas alectinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Alecensa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Alecensa lietošanas
3. Kā lietot Alecensa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Alecensa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Alecensa un kādam nolūkam tās lieto

##### Kas ir Alecensa

Alecensa ir zāles vēža ārstēšanai, kuru sastāvā ir aktīvā viela alectinibs.

##### Kādam nolūkam lieto Alecensa

Alecensa lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar plaušu vēža veidu, ko sauc par “nesīkšūnu plaušu vēzi”(“NSŠPV”). To lieto, ja Jūsu plaušu vēzis:

- ir “ALK pozitīvs” — tas nozīmē, ka vēža šūnām ir defekts gēnā, ar kura palīdzību veidojas enzīms ALK (“anaplastiskā limfomas kināze”). Skatīt tālāk sadaļu “Kā Alecensa darbojas”;
- un ir progresējis.

Alecensa var būt Jums izrakstītas kā pirmās izvēles terapija plaušu vēža ārstēšanai vai ja iepriekš esat ārstēts ar zālēm, kuru sastāvā ir “krizotinibs”.

##### Kā Alecensa darbojas

Alecensa bloķē enzīmu, kura nosaukums ir “ALK tirozīnkināze”. Patoloģiskas šī enzīma formas to veidojošā gēna defekta dēļ palīdz veicināt vēža šūnu augšanu. Alecensa var palēnināt vai apturēt vēža augšanu. Tās var palīdzēt arī samazināt vēža lielumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā darbojas Alecensa vai kāpēc Jums ir parakstītas šīs zāles, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Alecensa lietošanas

##### Nelietojiet Alecensa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alectinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat pārliecināts, pirms Alecensa lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Alecensa lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir iedzimta galaktozes nepanesība, iedzimts laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbija.

Ja neesat pārlicināts, pirms Alecensa lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Alecensa var izraisīt blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāziņo ārstam. Tās var būt:

- aknu bojājums (hepatotoksicitāte). Ārsts veiks Jums asinsanalīzes pirms ārstēšanas sākuma, tad ārstēšanas pirmajos 3 mēnešos ik pēc 2 nedēļām un pēc tam retāk. To dara tāpēc, lai pārbaudītu, vai Jums Alecensa lietošanas laikā nav kādu aknu darbības traucējumu. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kāds no tādiem simptomiem kā ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns, ādas nieze, vājāka ēstgriba nekā parasti, slikta dūša vai vemšana, noguruma sajūta, neparasti bieža asiņošana vai zilumu rašanās;
- lēna sirdsdarbība (bradikardija);
- plaušu iekaisums (pneimonīts). Alecensa var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu plaušu pietūkumu (iekaisumu) ārstēšanas laikā. Pazīmes var būt līdzīgas plaušu vēža pazīmēm. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas jaunas pazīmes, tai skaitā apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus ar gļotām vai bez tām vai drudzis, vai ja tās kļūst izteiktākas;
- stipras muskuļu sāpes, jutīgums un vājums (miālģija). Ārsts pirmajā Alecensa lietošanas mēnesī vismaz ik pēc divām nedēļām un pēc nepieciešamības veiks Jums asins analīzes. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas jaunas vai pastiprinās muskuļu bojājumu pazīmes, tai skaitā neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai nepārejošas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums.

Alecensa lietošanas laikā vērojiet, vai nerodas šādas pazīmes. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā “Blakusparādības”.

### **Jūtība pret saules gaismu**

Alecensa lietošanas laikā un vēl 7 dienas pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas nedrīkst ilgstoši uzturēties saulē. Lai palīdzētu novērst saules apdegumu, Jums jāizmanto saules aizsargkrēms un lūpu balzams ar 50 vai lielāku pretsaules aizsardzības faktoru.

### **Bērni un pusaudži**

Alecensa lietošana bērniem vai pusaudžiem nav pētīta. Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Izmeklējumi un pārbaudes**

Alecensa lietošanas laikā ārsts veiks Jums asinsanalīzes pirms ārstēšanas sākuma, tad ārstēšanas pirmajos 3 mēnešos ik pēc 2 nedēļām un pēc tam retāk. To dara tāpēc, lai pārbaudītu, vai Jums Alecensa lietošanas laikā nav aknu darbības traucējumu vai muskuļu bojājuma.

### **Citas zāles un Alecensa**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu valsts līdzekļiem. Tas vajadzīgs tādēļ, ka Alecensa var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Dažas zāles arī var ietekmēt Alecensa iedarbību.

Jo īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- digoksīnu – zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- dabigatrāna eteksilātu – zāles, ko lieto asins trombu ārstēšanai;
- metotreksātu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu vai autoimūno slimību (piemēram, reimatoīdā artrīta) ārstēšanai;
- nilotinību – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai;
- lapatinību – zāles, ko lieto noteiktu krūts vēža veidu ārstēšanai;
- mitoksantronu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu vai autoimūnu slimību (piemēram, multiplās sklerozes) ārstēšanai;

- everolimu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai vai lai nepieļautu, ka organisma imūnā sistēma atgrūž pārstādītu nieri, sirdi vai aknas;
- sirolimu – zāles, ko lieto, lai nepieļautu, ka organisma imūnā sistēma atgrūž pārstādītu nieri, sirdi vai aknas;
- topotekānu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai;
- zāles, ko lieto AIDS/HIV ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, sakvinavīrs);
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai. Ieskaitot zāles, kas ārstē sēnīšu infekcijas (pretsēnīšu zāles, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols) un zāles, ko lieto dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai (antibiotikas, piemēram, telitromicīns);
- divšķautņu asinszāli, augu izcelsmes zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai;
- zāles, ko lieto lēkmju un krampju pārtraukšanai (pretepilepsijas zāles, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, vai fenobarbitāls);
- zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, rifabutīns);
- nefazodonu – zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

### **Perorālie kontracepcijas līdzekļi**

Ja perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā lietojat Alecensa, var mazināties perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte.

### **Alecensa kopā ar uzturu un dzērienu**

Ārstēšanas laikā ar Alecensa jāievēro piesardzība dzerot greipfrūtu sulu vai ēdot greipfrūtu vai Seviļas apelsīnus, jo tas var izmainīt Alecensa daudzumu Jūsu asinīs.

### **Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti — informācija sievietēm**

#### **Kontracepcija — informācija sievietēm**

- Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto augsti efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties ar ārstu par Jums un Jūsu partnerim piemērotākajām kontracepcijas metodēm. Ja perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā lietojat Alecensa, var mazināties perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte.

#### **Grūtniecība**

- Nelietojiet Alecensa, ja esat grūtniece. Tas ir tādēļ, ka zāles var kaitēt bērnam.
- Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā vai 3 mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas, nekavējoties informējiet ārstu.

#### **Barošana ar krūti**

- Šo zāļu lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Alecensa var nonākt pienā un tādējādi kaitēt bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Esiet īpaši piesardzīgi, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, jo Alecensa lietošanas laikā Jums var būt redzes traucējumi, palēnināta sirdsdarbība vai zems asinsspiediens, kas var izraisīt ģīboni vai reiboni.

### **Alecensa satur laktozi**

Alecensa satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

### **Alecensa satur nātriju**

Šo zāļu ieteicamā dienas deva (1200 mg) satur 48 mg nātrija (galvenā vārāmā/galda sāls sastāvdaļa). Tas atbilst 2,4% pieaugušiem ieteiktā maksimālā dienā ar uzturu uzņēmamā nātrija daudzuma.

### 3. Kā lietot Alecensa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### **Cik daudz zāļu lietot**

- Ieteicamā deva ir 4 kapsulas (600 mg) divreiz dienā.
- Tas nozīmē, ka Jums katru dienu jālieto kopumā 8 kapsulas (1200 mg).

Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi pirms ārstēšanas sākšanas ar Alecensa:

- Ieteicamā deva ir 3 kapsulas (450 mg) divreiz dienā.
- Tas nozīmē, ka Jums katru dienu jālieto kopumā 6 kapsulas (900 mg).

Dažkārt Jūsu ārsts var samazināt devu, uz neilgu laiku pārtraukt Jūsu ārstēšanu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu pilnīgi, ja Jūs nejūtaties labi.

#### **Kā lietot šīs zāles**

- Alecensa lieto iekšķīgi. Katra kapsula jānorij vesela. Kapsulas nedrīkst atvērt vai šķīdināt.
- Alecensa jālieto ēdienreižu laikā.

#### **Ja pēc Alecensa lietošanas Jums ir vemšana**

Ja pēc Alecensa devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu; vienkārši lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.

#### **Ja esat lietojis Alecensa vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Alecensa vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Alecensa**

- Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam palicis vairāk par 6 stundām, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai atlicis mazāk par 6 stundām, izlaidiet aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Alecensa**

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot Alecensa divreiz dienā tik ilgi, cik noteicis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var būt šādas blakusparādības.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

**Ja pamanāt kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.** Ārsts var samazināt zāļu devu vai uz neilgu laiku vai pilnīgi pārtraukt Jūsu ārstēšanu:

- ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns, ādas nieze, vājāka ēstgriba nekā parasti, slikta dūša vai vemšana, noguruma sajūta, neparasti bieža asiņošana vai zilumu rašanās (tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes);
- jaunas vai vairāk izteiktas muskuļu bojājumu pazīmes, tai skaitā neizskaidrojamas vai nepārejošas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums (tās var būt muskuļu bojājumu pazīmes);
- ģībonis, reibonis un zems asinsspiediens (tās var būt lēnas sirdsdarbības pazīmes);



- jauni vai vairāk izteikti simptomi, tai skaitā apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus (kopā ar gļotām vai bez tām) vai drudzis – šīs pazīmes var būt līdzīgas plaušu vēža simptomiem (tās var būt plaušu iekaisuma jeb pneimonīta pazīmes). Alecensa var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu plaušu iekaisumu ārstēšanas laikā.

### **Citas blakusparādības**

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- aknu darbības traucējumu noteikšanai paredzēto asins analīžu rezultātu novirzes (augsts alanīna aminotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes un bilirubīna līmenis);
- muskuļu bojājumu noteikšanai paredzēto asins analīžu rezultātu novirzes (augsts kreatīnfosfokināzes līmenis);
- Jums var būt nogurums, nespēks vai elpas trūkums eritrocītu skaita samazināšanās dēļ, pazīstama kā anēmija;
- vemšana — ja pēc Alecensa devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu; vienkārši lietojiet nākamo devu ierastajā laikā;
- aizcietējums;
- caureja;
- slikta dūša;
- izsitumi;
- pietūkums, ko izraisa šķidrums uzkrāšanās ķermenī (tūska);
- pieņemšanās svarā.

#### **Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- novirzes asinsanalīžu, ko veic, lai pārbaudītu nieru darbību, rezultātos (augsts kreatinīna līmenis);
- neskaidra redze, redzes zudums, melni punkti vai balti plankumi redzes laukā vai redzes dubultošanās (acu bojājumi);
- novirzes asinsanalīžu, ko veic, lai pārbaudītu aknu darbību vai kaulu bojājumu esamību, rezultātos (augsts sārmainās fosfatāzes līmenis);
- mutes gļotādas iekaisums;
- jutība pret saules gaismu – Alecensa lietošanas laikā un septiņas dienas pēc lietošanas pārtraukšanas neuzturieties ilgstoši saulē. Jums jālieto saules aizsarglīdzeklis un lūpu balzams ar saules aizsargfaktoru vismaz “50”, lai nepieļautu saules apdegumu;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- straujš nieru funkcijas zudums (nieru darbības traucējumi).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Alecensa**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un vai nu blistera vai pudeles pēc Derīgs līdz un EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Ja Alecensa iepakots blisteros, uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Ja Alecensa iepakots pudelēs, uzglabāt oriģinālā iepakojumā un uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Alecensa satur

- Aktīvā viela ir alektinibs. Katra cietā kapsula satur alektiniba hidrohlorīdu, kura daudzums atbilst 150 mg alektiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - *Kapsulas saturs*: laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Alecensa satur laktozi”), hidroksipropilceluloze, nātrija laurilsulfāts (skatīt 2. punktu, “Alecensa satur nātriju”), magnija stearāts un karmelozes kalcija sāls.
  - *Kapsulas apvalks*: hipromeloze, karagenāns, kālija hlorīds, titāna dioksīds (E171), kukurūzas ciete un karnaubas vasks.
  - *Apdrukas tinte*: sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīna alumīnija laka (E132), karnaubas vasks, baltā šellaka un glicerilmonooleāts.

### Alecensa ārējais izskats un iepakojums

Alecensa cietā kapsula ir balta, ar melnas tintes uzdruku “ALE” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “150 mg” uz korpusa.

Kapsulas tiek piegādātas blisteros un ir pieejamas kastītēs pa 224 cietajām kapsulām (4 iepakojumi pa 56). Kapsulas arī pieejamas plastmasas pudelēs pa 240 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### 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 4722 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.