

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alecensa 150 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha alectinib hydrochloride ekwivalenti għal 150 mg alectinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 33.7 mg lactose (bħala monohydrate) u 6 mg sodium (bħala sodium laurilsulfate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula iebsa bajda b'tul ta' 19.2 mm, b'"ALE" stampat b'linka sewda fuq l-għatu u "150 mg" stampat b'linka sewda fuq il-parti l-oħra tal-kapsula.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Alecensa bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) avanzat, pożittiv għal *anaplastic lymphoma kinase* (ALK).

Alecensa bħala sustanza wahedha huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat, pożittiv għal ALK li kienu ttrattati qabel b'crizotinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'Alecensa għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Hija meħtieġa analizi validata ta' ALK għall-għażla ta' pazjenti b'NSCLC pożittivi għal ALK. L-istat ta' NSCLC pożittiv għal ALK għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbeda terapija b'Alecensa.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Alecensa hija 600 mg (erba' kapsuli ta' 150 mg) meħuda darbtejn kuljum mal-ikel (doża totali ta' kuljum ta' 1200 mg).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) preżenti fl-istess waqt għandhom jirċievu doża tal-bidu ta' 450 mg meħuda darbtejn kuljum mal-ikel (doża totali ta' kuljum ta' 900 mg).

Tul tat-trattament

Trattament b'Alecensa għandu jitkompla sa meta l-marda tmur għall-agħar jew sa meta jkun hem tossiċità inaċċettabbli.

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Alecensa, il-pazjenti jistgħu jiehdu dik id-doża sakemm id-doża li jmiss ma tkunx fi żmien 6 sigħat. Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu żewġ doži fl-istess hin biex ipattu għal doża maqbuża. F'każ ta' rimettar wara li tittiehed doża ta' Alecensa, il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża li jmiss fil-hin skedat.

Aġġustamenti fid-doża

Immaniġġjar ta' avvenimenti avversi għandu mnejn jehtieg tnaqqis fid-doża, interruzzjoni temporanja, jew twaqqif tat-trattament b'Alecensa. Id-doża ta' Alecensa għandha titnaqqas f'passi ta' 150 mg darbtejn kuljum abbażi tat-tollerabilità. Trattament b'Alecensa għandu jitwaqqaf għal kollox jekk il-pazjenti ma jkunux jistgħu jittolleraw id-doża ta' 300 mg darbtejn kuljum.

Pariri dwar tibdil fid-doża huwa pprovdut fit-Tabelli 1 u 2 hawn taħt.

Tabella 1 Skeda ta' tnaqqis fid-doża

Skeda ta' tnaqqis fid-doża	Livell tad-doża
Doża	600 mg darbtejn kuljum
L-ewwel tnaqqis fid-doża	450 mg darbtejn kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	300 mg darbtejn kuljum

Tabella 2 Pariri dwar tibdil fid-doża għal Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina speċifikati (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Grad ta' CTCAE	Trattament b'Alecensa
ILD/pulmonite ta' kwalunkwe grad ta' severità	Interrompi immedjatament u waqqaf Alecensa b'mod permanenti jekk ma gewx identifikati l-ebda kawżi potenzjali ohra ta' ILD/pulmonite.
Żieda ta' ALT jew AST ta' Grad ≥ 3 (> 5 darbjet l-ULN) b'bilirubina totali \leq darbtejn l-ULN	Waqqaf b'mod temporanju sakemm isehh irkupru għal-linja bażi jew \leq Grad 1 (≤ 3 darbjet l-ULN), imbagħad ibda mill-ġdid b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1).
Żieda ta' ALT jew AST ta' Grad ≥ 2 (> 3 darbjet l-ULN) b'żieda fil-bilirubina totali ta' $>$ darbtejn l-ULN fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolisi	Waqqaf Alecensa b'mod permanenti.

Grad ta' CTCAE	Trattament b'Aleccensa
<p>Bradikardija^a ta' Grad 2 jew Grad 3 (sintomatika, tista' tkun severa u medikament sinifikanti, intervent mediku indikat)</p>	<p>Waqqaf b'mod temporanju sakemm isehh irkupru ghal bradikardija (minghajr sintomi) ta' \leq Grad 1 jew ghal rata ta' thabbit tal-qalb ta' \geq 60 bpm.</p> <p>Evalwa prodotti medicinali li jkunu qed jittiehdu fl-istess waqt li huma maghrufa li jikkawzaw bradikardija, kif ukoll prodotti medicinali kontra l-pressjoni gholja.</p> <p>Jekk prodott medicinali li jkun qed jittiehed fl-istess waqt jiġi identifikat li jkun qed jikkontribwixxi ghal dan l-effet u jiġi mwaqqaf, jew id-doza tiegħu tiġi aġġustata, ibda mill-gdid bid-doza ta' qabel hekk kif ikun hemm irkupru ghal bradikardija (minghajr sintomi) ta' \leq Grad 1 jew ghal rata ta' thabbit tal-qalb ta' \geq 60 bpm.</p> <p>Jekk ma jiġi identifikat l-ebda prodott medicinali li jkun qed jittiehed fl-istess waqt li jkun qed jikkontribwixxi ghal dan l-effett, jew jekk prodott medicinali li jkunu qed jittiehdu fl-istess waqt li jkunu qed jikkontribwixxu ma jiġux imwaqqfa jew ma tinbidilx id-doza tagħhom, ibda mill-gdid b'doza mnaqqsa (ara Tabella 1) hekk kif ikun hemm irkupru ghal bradikardija (minghajr sintomi) ta' \leq Grad 1 jew ghal rata ta' thabbit tal-qalb ta' \geq 60 bpm.</p>
<p>Bradikardija^a ta' Grad 4 (konsegwenzi ta' periklu għall-ħajja, intervent urgenti indikat)</p>	<p>Waqqaf b'mod permanenti jekk ma jiġi identifikat l-ebda prodott medicinali li jittiehed fl-istess waqt li jkun qed jikkontribwixxi ghal dan l-effett.</p> <p>Jekk prodott medicinali li jkun qed jittiehed fl-istess waqt li jkun qed jikkontribwixxi ghal dan l-effett jiġi identifikat u mwaqqaf, jew id-doza tiegħu tiġi aġġustata, ibda mill-gdid b'doza mnaqqsa (ara Tabella 1) hekk kif ikun hemm irkupru ghal bradikardija (minghajr sintomi) ta' \leq Grad 1 jew ghal rata ta' thabbit tal-qalb ta' \geq 60 bpm, b'monitoraġġ frekwenti kif indikat b'mod kliniku.</p> <p>Waqqaf b'mod permanenti f'każ ta' okkorrenza mill-gdid.</p>

Grad ta' CTCAE	Trattament b'Alecensa
Żieda ta' CPK ta' > 5 darbiet l-ULN	Waqf b'mod temporanju sakemm isehh irkupru għal-linja bażi jew għal ≤ 2.5 darbiet l-ULN, imbagħad ibda mill-ġdid bl-istess doża.
Żieda ta' CPK ta' > 10 darbiet l-ULN jew it-tieni okkorrenza ta' żieda ta' CPK ta' > 5 darbiet l-ULN	Waqf b'mod temporanju sakemm isehh irkupru għal-linja bażi jew għal ≤ 2.5 darbiet l-ULN, imbagħad ibda mill-ġdid b'doża mnaqqsa skont Tabella 1.

ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; CPK = creatine phosphokinase; CTCAE= Kriterji ta' Terminoloġija Komuni ta' NCI għal Avvenimenti Avversi; ILD = marda tal-interstizju tal-pulmun; ULN = l-ogħla limitu tan-normal

^a Rata tat-tahbit tal-qalb inqas minn 60 taħbita kull minuta (bpm - *beats per minute*).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment hafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) preżenti fl-istess waqt għandhom jirċievu doża tal-bidu ta' 450 mg meħuda darbtejn kuljum (doża totali ta' 900 mg) (ara sezzjoni 5.2). Għall-pazjenti kollha b'indeboliment tal-fwied, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq (eż. indikaturi tal-funzjoni tal-fwied), ara sezzjoni 4.4.

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Alecensa ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Madankollu, peress li l-eliminazzjoni ta' alectinib mill-kliewi hija negligibbli, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani (≥ 65 sena)

Id-*data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Alecensa f'pazjenti b'età minn 65 sena 'l fuq ma tissuġġerixx li huwa meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar pazjenti b'età 'l fuq minn 80 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Alecensa fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Piż tal-ġisem għoli hafna (>130 kg)

Għalkemm simulazzjonijiet tal-PK għal Alecensa ma jindikawx esponiment baxx f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli hafna (jiġifieri >130 kg), alectinib huwa distribwit hafna u studji kliniċi għal alectinib rreġistraw pazjenti fi hdan firxa ta' piżijiet tal-ġisem ta' 36.9–123 kg. M'hemmx *data* disponibbli dwar pazjenti li għandhom piż tal-ġisem 'il fuq minn 130 kg.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Alecensa huwa għal użu mill-halq. Il-kapsuli iebesin għandhom jinbelgħu shaħ, u m'għandhomx jinfethu jew jinħallu. Għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal alectinib jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD - *Interstitial lung disease*)/pulmonite

Fi provi kliniċi b'Alecensa kienu rrapportati każijiet ta' ILD/pulmonite (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari indikattivi ta' pulmonite. Alecensa għandu jiġi interrott immedjatament f'pazjenti dijanjostikati b'ILD/pulmonite u għandu jitwaqqaf għal kollox jekk ma tiġi identifikata l-ebda kawża potenzjali oħra ta' ILD/pulmonite (ara sezzjoni 4.2).

Epatotossicità

Židiet f'alanine aminotransferase (ALT) u aspartate aminotransferase (AST) ta' aktar minn 5 darbiet l-ULN kif ukoll židiet fil-bilirubina ta' aktar minn 3 darbiet l-ULN seħhew f'pazjenti fi provi kliniċi pivotali b'Alecensa (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti seħhew matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament. Fil-provi kliniċi pivotali b'Alecensa, kien irrappurtat li tliet pazjenti b'żidiet ta' AST/ALT ta' Grad 3-4 kellhom ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina. F'pazjent wieħed ittrattat fil-provi kliniċi ta' Alecensa seħhew židiet simultanji fl-ALT jew l-AST akbar minn jew ugwali għal 3 darbiet l-ULN kif ukoll fil-bilirubina totali akbar minn jew ugwali għal darbtejn l-ULN, b'alkaline phosphatase normali.

Il-funzjoni tal-fwied, inkluż ALT, AST, u l-bilirubina totali għandha jiġi mmonitorjata fil-linja bażi u mbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament. Wara, dan il-monitoraġġ għandu jitwettag b'mod regolari kull tant żmien, peress li avvenimenti jistgħu jseħhu wara 3 xhur jew aktar tard, b'ittestjar aktar frekwenti f'pazjenti li jiżviluppaw židiet f'aminotransferase u l-bilirubina. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa għall-medicina, Alecensa għandu jitwaqqaf u jitkompli b'doża mnaqqsa, jew għandu jitwaqqaf għal kollox kif deskritt fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2).

Majalġja severa u zieda ta' creatine phosphokinase (CPK)

Majalġja jew uġiġh muskolu-skelettriku kien irrappurtat f'pazjenti fil-provi pivotali b'Alecensa, inklużi avvenimenti ta' Grad 3 (ara sezzjoni 4.8).

Židiet ta' CPK seħhew fil-provi pivotali b'Alecensa, inklużi avvenimenti ta' Grad 3 (ara sezzjoni 4.8). Iż-żmien medjan sa zieda ta' CPK ta' Grad 3 kien 14-il ġurnata fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw kwalunkwe uġiġh, sensittività, jew dgħjufija fil-muskoli mhux spjegati. Il-livelli ta' CPK għandhom jiġu evalwati kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar ta' trattament u kif indikat klinikament f'pazjenti li jirrapportaw sintomi. Abbażi tas-severità taż-zieda ta' CPK, Alecensa għandu jitwaqqaf, u mbagħad jinbeda mill-ġdid jew id-doża għandha tiġi mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Bradikardija

B'Alecensa tista' sseħħ bradikardija sintomatika (ara sezzjoni 4.8). Ir-rata ta' taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati kif indikat klinikament. Mhux meħtieġ tibdil fid-doża f'każ ta' bradikardija mingħajr sintomi (ara sezzjoni 4.2). Jekk il-pazjenti jkollhom bradikardija sintomatika jew avvenimenti ta' periklu għall-ħajja, prodotti medicinali li jittieħdu fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw bradikardija, kif ukoll prodotti medicinali kontra l-pressjoni għolja għandhom jiġu evalwati u t-trattament b'Alecensa għandu jiġi aġġustat kif deskritt fit-Tabella 2 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5, 'sottostrati ta' P-gp' u 'sottostrati ta' BCRP').

Fotosensittività

Fotosensittività għad-dawl tax-xemx kienet irrappurtata bl-ghoti ta' Alecensa (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jevitaw esponiment għax-xemx fit-tul waqt li jkun qed jieħdu Alecensa, u għal mill-inqas 7 ijiem wara li jitwaqqaf it-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati wkoll biex jużaw krema ta' protezzjoni mix-xemx u balzmu għax-xofftejn bi spettru wiesgħa ta' Ultravjola A (UVA - *Ultraviolet A*)/ Ultravjola B (UVB - *Ultraviolet B*) (SPF ≥ 50) biex jgħinu fil-protezzjoni kontra hruq mix-xemx potenzjali.

Nisa li jistgħu jōhorgu tqal

Alecensa jista' jikkawża ħsara fil-fetu meta jingħata lil mara tqila. Pazjenti nisa li jistgħu jōhorgu tqal li jirċievu Alecensa, għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħhar doża ta' Alecensa (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Intolleranza għal-lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza kongenitali ta' lactase jew assorbiment ħazin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 48 mg sodium f'kull doża ta' kuljum (1200 mg), ekwivalenti għal 2.4% tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq alectinib

Abbażi ta' dejta *in vitro*, CYP3A4 hija l-enzima primarja li tikkawża l-metaboliżmu kemm ta' alectinib kif ukoll tal-metabolit attiv maġġuri tiegħu M4, u CYP3A jikkontribwixxi għal 40% – 50% tal-metaboliżmu epatiku totali. M4 wera effikaċja u attivitá kontra ALK *in vitro* simili.

Indutturi ta' CYP3A

Għoti ta' dozi orali multipli ta' 600 mg rifampicin darba kuljum, induttur qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' doża orali waħda ta' 600 mg alectinib naqqas is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' alectinib b'51% u 73% rispettivament u žied is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' M4 b'2.20 u 1.79 darba rispettivament. L-effett fuq l-esponiment ikkombinat għal alectinib u M4 kien žgħir, u naqqas C_{max} u AUC_{inf} b'4% u 18%, rispettivament. Abbażi tal-effetti fuq l-esponiment ikkombinat għal alectinib u M4, mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta Alecensa jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP3A. Monitoraġġ xieraq huwa rakkomandat għal pazjenti li jiehdu indutturi qawwija ta' CYP3A fl-istess waqt (inklużi, iżda mhux limitat għal, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)).

Inibituri ta' CYP3A

Għoti ta' dozi orali multipli ta' 400 mg posaconazole darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' doża orali waħda ta' 300 mg alectinib žied is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' esponiment għal alectinib b'1.18 u 1.75 darba rispettivament u naqqas is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' M4 b'71% u 25% rispettivament. L-effett fuq l-esponiment ikkombinat għal alectinib u M4 kien žgħir, bi tnaqqis ta' 7% f' C_{max} u žieda ta' AUC_{inf} b'1.36 darba. Abbażi tal-effetti fuq l-esponiment ikkombinat għal alectinib u M4, mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta Alecensa jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A. Monitoraġġ xieraq huwa rakkomandat għal pazjenti li jiehdu inibituri qawwija ta' CYP3A fl-istess waqt (inklużi, iżda mhux limitat għal, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole nefazodone, grejpfrut jew laring tal-bakkaljaw).

Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku

Dozi multipli ta' esomeprazole, inibitur tal-pompi tal-protoni, 40 mg darba kuljum, ma wera l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq l-esponiment ikkombinat għal alectinib u M4. Għalhekk, mhux meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta Alecensa jingħata flimkien ma' inibituri tal-pompi tal-protoni jew prodotti mediċinali oħra li jżidu l-pH gastriku (eż. antagonisti tar-riċettur ta' H2 jew antaċidi).

Effett ta' trasportaturi fuq id-dispożizzjoni ta' alectinib

M4 huwa sottostrat ta' P-gp. Peress li alectinib jinibixxi P-gp, mhux mistenni li medikazzjoni fl-istess waqt b'inibituri ta' P-gp jkollha effett rilevanti fuq l-esponiment għal M4.

Effetti ta' alectinib fuq prodotti mediċinali oħra

Sottostrati ta' P-gp

In vitro, alectinib u l-metabolit attiv maġġuri tiegħu M4 huma inibituri tat-trasportatur tal-effluss il-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*). Għalhekk, alectinib u M4 jista' jkollhom il-potenzjal li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp mogħtija fl-istess waqt. Meta Alecensa jingħata flimkien ma' sottostrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran etexilate, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib u lapatinib), huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq.

Sottostrati ta' BCRP

In vitro, alectinib u M4 huma inibituri tat-trasportatur tal-effluss il-Proteina ta' Reżistenza għall-Kancer tas-Sider (BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein*). Għalhekk, alectinib u M4 jista' jkollhom il-potenzjal li jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' BCRP mogħtija fl-istess waqt. Meta Alecensa jingħata flimkien ma' sottostrati ta' BCRP (eż., methotrexate, mitoxantrone, topotecan u lapatinib), huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq.

Sottostrati ta' CYP

In vitro, alectinib u M4 juru inibizzjoni dgħajfa dipendenti fuq il-hin ta' CYP3A4, u f'konċentrazzjonijiet kliniċi alectinib juri potenzjal dgħajfef ta' induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6.

Doži multipli ta' 600 mg alectinib ma kellhom l-ebda influwenza fuq l-esponiment għal midazolam (2 mg), sottostrat sensitiv ta' CYP3A. Għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal sottostrati ta' CYP3A li jingħataw flimkien.

Riskju ta' induzzjoni ta' CYP2B6 u enzimi regolati permezz ta' PXR minbarra CYP3A4 ma jistax jiġi eskluż kompletament. L-effettività ta' kontraċettivi orali mogħtija fl-istess waqt tista' titnaqqas.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw it-tqala waqt li jkun qed jiehdu Alecensa. Pazjenti nisa li jistgħu jgħorġu tqal li jirċievu Alecensa għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Alecensa.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Alecensa f'nisa tqal. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, Alecensa jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Pazjenti nisa, li jgħorġu tqal waqt li jkun qed tiehdu Alecensa jew matul it-3 xhur wara l-aħħar doża ta' Alecensa għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom u għandhom jiġu avżati dwar hsara potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk alectinib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid ma jistax jiġi eskluż. Ommijiet għandhom jiġu mwissija kontra t-treddigh waqt li jkun qed jirċievu Alecensa.

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità fl-animali biex jiġi evalwat l-effett ta' Alecensa. Fi studji generali dwar it-tossikoloġija ma kinux osservati effetti avversi fuq organi riproduttivi maskili u femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Alecensa għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għandu jkun hemm attenzjoni waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni peress li l-pazjenti jista' jkollhom bradikardija sintomatika (eż., sinkope, sturdament, pressjoni baxxa) jew disturbi fil-vista waqt li jkunu qed jieħdu Alecensa (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-*data* deskritta hawn taht tirrifletti esponiment għal Alecensa f'405 pazjenti b'NSCLC avanzat pozittiv għal ALK li pparteċipaw fi prova klinika *randomised* ta' Fażi III (BO28984) u f'żewġ provi kliniċi ta' fażi II bi grupp wiehed (NP28761, NP28673). Dawn il-pazjenti ġew ittrattati bid-doża rakkomandata ta' 600 mg darbtejn kuljum. Fil-provi kliniċi ta' fażi II (NP28761, NP28673; N=253), it-tul medjan ta' esponiment għal Alecensa kien ta' 11-il xahar. F'BO28984 (ALEX; N=152) it-tul medjan ta' esponiment għal Alecensa kien ta' 17.9 xhur, filwaqt li t-tul medjan ta' esponiment għal crizotinib kien ta' 10.7 xhur.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) komuni ($\geq 20\%$) kienu stitikezza (35%), edima (30%, inklużi edima periferali, edima, edima generalizzata, edima fil-kappell tal-ġhajj, edima madwar l-ġhajj, edima fil-wiċċ u edima lokalizzata), u majalġja (28%, inklużi majalġja u uġiġh muskolu-skeletriku).

Lista ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f'tabella

Tabella 3 telenka l-ADRs li sehħew f'pazjenti li rċevew Alecensa tul żewġ provi kliniċi ta' fażi II (NP28761 u NP28673) u prova klinika waħda ta' fażi III (BO28984; ALEX), u fil-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

L-ADRs elenkati f'Tabella 3 huma ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-kategoriji ta' frekwenza, definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$). F'kull Sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom bl-aktar frekwenti l-ewwel.

Tabella 3 ADRs irrappurtati fi provi kliniċi b'Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) u fil-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi ADRs (MedDRA)	Alecensa N= 405		
	Gradi kollha (%)	Kategorija ta' frekwenza (gradi kollha)	Gradi 3-4 (%)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Anemija ¹⁾	17	Komuni hafna	3.0
Disturbi fis-sistema nervuza			
Disgewzja ²⁾	5.2	Komuni	0.2
Disturbi fl-ghajnejn			
Disturbi fil-vista ³⁾	8.6	Komuni	0
Disturbi fil-qalb			
Bradikardija ⁴⁾	8.9	Komuni	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Marda tal-interstizju tal-pulmun / pulmonite	0.7	Mhux komuni	0.2
Disturbi gastro-intestinali			
Stitikezza	35	Komuni hafna	0
Dardir	19	Komuni hafna	0.5
Dijarea	16	Komuni hafna	0.7
Rimettar	11	Komuni hafna	0.2
Stomatite ⁵⁾	3.0	Komuni	0
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda fil-bilirubina ⁶⁾	18	Komuni hafna	3.2
Żieda fl-AST	15	Komuni hafna	3.7
Żieda fl-ALT	14	Komuni hafna	3.7
Żieda fl-alkaline phosphatase**	6.2	Komuni	0.2
Hsara fil-fwied ikkawżata mill- medicina ⁷⁾	0.7	Mhux komuni	0.7
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Raxx ⁸⁾	18	Komuni hafna	0.5
Fotosensittività	9.1	Komuni	0.2
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat- tessuti konnettivi			
Uġiġħ fil-muskoli ⁹⁾	28	Komuni hafna	0.7
Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demem	10	Komuni hafna	3.2
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Żieda tal-kreatinina fid-demem	7.2	Komuni	0.7*
Hsara akuta fil-kliewi	1.0	Komuni	1.0*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Edima ¹⁰⁾	30	Komuni hafna	0.7

Klassi tas-sistemi u tal-organi ADRs (MedDRA)	Alecensa N= 405		
	Gradi kollha (%)	Kategorija ta' frekwenza (gradi kollha)	Gradi 3-4 (%)
Investigazzjonijiet			
Żieda fil-piż	12	Komuni hafna	0.7

* Tinkludi avveniment wiehed ta' Grad 5

** Żieda fl-alkaline phosphatase kienet irrappurtata fil-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq u fi provi kliniċi piviali ta' fażi II u fażi III.

¹⁾ jinkludi każijiet ta' anemija u tnaqqis fl-emoglobina

²⁾ tinkludi każijiet ta' disgewżja u ipogewżja

³⁾ jinkludi każijiet ta' vista m'cajpra, indeboliment fil-vista, tikek fil-vitriju, akutezza viżiva imnaqqsa, astenopja, u diplopja

⁴⁾ tinkludi każijiet ta' bradikardija u bradikardija tas-sinus

⁵⁾ tinkludi każijiet ta' stomatite u ulċeri fil-halq

⁶⁾ tinkludi każijiet ta' zieda fil-bilirubina fid-dem, iperbilirubinemija u zieda fil-bilirubina konjugata

⁷⁾ jinkludi żewġ pazjenti b'rapport ta' terminu MedDRA ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina kif ukoll pazjent wiehed b'rapport ta' zieda ta' AST u ALT ta' Grad 4 li kellu ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina dokumentata minn bijopsija tal-fwied

⁸⁾ jinkludi każijiet ta' raxx, raxx makulopapulari, dermatite b'dehra simili għall-akne, eritema, raxx generalizzat, raxx bl-inafet, raxx bil-hakk, raxx makulari u raxx bil-qxur

⁹⁾ tinkludi każijiet ta' ugiġh fil-muskoli u ugiġh muskolu-skelettriku

¹⁰⁾ tinkludi każijiet ta' edima periferali, edima, edima generalizzata, edima fil-kappell tal-ghajn, edima madwar l-ghajn, edima fil-wiċċ u edima lokalizzata

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula tal-mediċina

Il-profil tas-sigurtà ta' Alecensa ġeneralment kien konsistenti tul il-prova klinika piviali ta' fażi III BO28984 (ALEX) u l-provi ta' fażi II (NP28761, NP28673).

Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD - interstitial lung disease) / pulmonite

ILD severa/pulmonite seħhew f'pazjenti ttrattati b'Alecensa. Fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984), 1 minn 405 pazjenti ttrattati b'Alecensa (0.2%) kellhom ILD ta' Grad 3. Dan l-avveniment wassal għall-waqfien tat-ttrattament b'Alecensa. Fil-prova klinika ta' fażi III BO28984, ma kinux osservati ILD/pulmonite ta' Grad 3 jew 4 f'pazjenti li kienu qed jirċievu Alecensa kontra 2.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu crizotinib. Ma kien hemm l-ebda każ fatali ta' ILD fl-ebda prova klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari li jindikaw pulmonite (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Epatotossicità

Fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984), żewġ pazjenti b'żidiet ta' AST/ALT ta' Grad 3-4 kellhom ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina dokumentata permezz ta' bijopsija tal-fwied. Barra dan, pazjent wiehed kellu avveniment avversi ta' Grad 4 ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina. Tnejn minn dawn il-każijiet wasslu għall-waqfien tat-ttrattament b'Alecensa. Reazzjonijiet avversi ta' zieda fil-livelli ta' AST u ALT (15% u 14% rispettivament) kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Alecensa fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984). Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti kellhom intensità ta' Grad 1 u 2, u avvenimenti ta' Grad ≥ 3 kienu rrappurtati fi 3.7% u 3.7% tal-pazjenti, rispettivament. L-avvenimenti ġeneralment seħhew matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament, normalment kienu temporanji u għaddew wara waqfien temporanju tat-ttrattament b'Alecensa (irrappurtat għal 1.5% u 3.0% tal-pazjenti, rispettivament) jew tnaqqis fid-doża (2.2% u 1.2%, rispettivament). F'1.2% u 1.5% tal-pazjenti, zidiet f'AST u ALT, rispettivament, wasslu għall-waqfien tat-ttrattament b'Alecensa. Żidiet ta' ALT jew AST ta' Grad 3 jew 4 kienu osservati f'5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Alecensa kontra 15% u 11% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu crizotinib fil-prova klinika ta' fażi III BO28984.

Reazzjonijiet avversi ta' zidiet fil-bilirubina kienu rrappurtati fi 18% tal-pazjenti ttrattati b'Alecensa fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984). Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti kellhom intensità ta' Grad 1 u 2; avvenimenti ta' Grad 3 kienu rrappurtati fi 3.2% tal-pazjenti. L-

avvenimenti ġeneralment sehhew matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament, normalment kienu temporanji u l-biċċa l-kbira għaddew wara bidla fid-doża. F'5.2% tal-pazjenti, židiet fil-bilirubina wasslu għal modifikazzjonijiet fid-doża u f'1.5% tal-pazjenti, židiet fil-bilirubina wasslu għall-waqfien tat-trattament b'Alecensa. Fil-prova klinika ta' fażi III BO28984, židiet fil-bilirubina ta' Grad 3 jew 4 sehhew fi 3.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Alecensa kontra l-ebda pazjent li kien qed jirċievi crizotinib.

Židiet fl-istess waqt fl-ALT jew AST ta' aktar minn jew ugwali għal 3 darbjet l-ULN u fil-bilirubina totali ta' aktar minn jew ugwali għal darbtejn l-ULN, b'alkaline phosphatase normali, sehhew f'pazjent wiehed (0.2%) ittrattat fil-provi kliniċi b'Alecensa.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-funzjoni tal-fwied inkluż ALT, AST, u bilirubina totali kif deskritt fis-sezzjoni 4.4 u mmaniġġjati kif rakkomandat fis-sezzjoni 4.2.

Bradikardija

Każijiet ta' bradikardija (8.9%) ta' Grad 1 jew 2 kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'Alecensa fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984). L-ebda pazjent ma kellu avvenimenti b'severità ta' Grad \geq 3 Kien hemm 66 minn 365 pazjent (18%) ittrattati b'Alecensa li kellhom valuri tar-rata ta' thabbit tal-qalb wara d-doża inqas minn 50 taħbita kull minuta (bpm - *beats per minutes*). Fil-prova klinika ta' fażi III, BO28984 15% tal-pazjenti ttrattati b'Alecensa kellhom valuri tar-rata tal-qalb wara d-doża taħt 50 bpm kontra 20% tal-pazjenti ttrattati b'crizotinib. Pazjenti li jiżviluppaw bradikardija sintomatika għandhom jiġu mmaniġġjati kif rakkomandat fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4. L-ebda każ ta' bradikardija ma wassal għall-waqfien tat-trattament b'Alecensa.

Ugħigh sever fil-muskoli u židiet ta' CPK

Każijiet ta' ugħigh fil-muskoli (28%) inklużi avvenimenti ta' ugħigh fil-muskoli (22%) u ugħigh muskolu-skelettriku (7.4%) kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'Alecensa fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1 jew 2 u tliet pazjenti (0.7%) kellhom avveniment ta' Grad 3. Bidliet fid-doża tat-trattament ta' Alecensa minhabba dawn l-avvenimenti avversi kienu mehtieġa biss għal zewġ pazjenti (0.5%); it-trattament b'Alecensa ma twaqqafx minhabba dawn l-avvenimenti ta' ugħigh fil-muskoli. Židiet ta' CPK sehhew f'43% ta' 362 pazjent b'dejta ta' CPK tal-laboratorju disponibbli fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984) b'Alecensa. L-inċidenza ta' židiet ta' CPK ta' Grad 3 kienet ta' 3.7%. Iż-żmien medjan sa židiet ta' CPK ta' Grad 3 kien 14-il jum fil-provi kollha (NP28761, NP28673, BO28984). Modifikazzjonijiet fid-doża minhabba židiet ta' CPK sehhew fi 3.2% tal-pazjenti; ma kienx hemm waqfien tat-trattament b'Alecensa minhabba židiet ta' CPK. Ugħigh sever fil-muskoli ma giex irrappurtat fil-prova klinika BO28984. Iż-żieda ta' CPK ta' Grad 3 kienet irrappurtata għal 2.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Alecensa u 1.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu crizotinib; u ž-żmien medjan għal zieda ta' CPK ta' Grad 3 kien ta' 27.5 ijiem u 369 jum, rispettivament, fil-prova klinika pivotali ta' fażi III BO28984 (ALEX).

Effetti gastrointestinali

Stitikezza (35%), dardir (19%), dijarea (16%) u rimettar (11%) kienu l-aktar reazzjonijiet gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*) irrappurtati b'mod komuni. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' severità hafifa jew moderata; avvenimenti ta' Grad 3 kienu rrapportati għal dijarea (0.7%), dardir (0.5%), u rimettar (0.2%). Dawn l-avvenimenti ma wasslux għall-waqfien tat-trattament b'Alecensa. Iż-żmien medjan għal bidu ta' avvenimenti ta' stitikezza, dardir, dijarea, u/jew rimettar fil-provi kliniċi kollha (NP28761, NP28673, BO28984) kien 21 jum. L-avvenimenti naqsu fil-frekwenza wara l-ewwel xahar ta' trattament. Fil-prova klinika ta' fażi III BO28984, pazjent wiehed (0.2%) kellu avveniment ta' dardir ta' Grad 4 fil-grupp ta' Alecensa u l-inċidenza ta' avvenimenti ta' Grad 3 u 4 għal dardir, rimettar u dijarea kienet ta' 3.3%, 3.3%, u 2.0%, rispettivament, fil-grupp ta' crizotinib.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Pazjenti li jkollhom doża eċċessiva għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib u għandha tinbada kura ta' appoġġ ġenerali. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' Alecensa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibitur ta' protein kinase; Kodiċi ATC: L01XE36.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Alectinib huwa inibitur selettiv ħafna u potenti ta' ALK u RET tyrosine kinase. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, inibizzjoni tal-attività ta' ALK tyrosine kinase wasslet għal imblukkar ta' rotot ta' sinjalazzjoni l-isfel (*downstream signalling pathways*) inklużi STAT 3 u PI3K/AKT u induzzjoni ta' mewt ta' ċelluli tat-tumur (apoptożi).

Alectinib wera attività *in vitro* u *in vivo* kontra forom mutanti tal-enzima ALK, inklużi mutazzjonijiet responsabbli għal reżistenza għal crizotinib. Il-metabolit maġġuri ta' alectinib (M4) wera potenza u attività *in vitro* simili.

Abbażi ta' dejta ta' qabel l-użu kliniku, alectinib mhux sottostrat ta' p-glycoprotein jew ta' BCRP, li t-tnejn huma trasportaturi tal-effluss fil-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ, u għalhekk huwa kapaci jiddistribwixxi ruhu u jinżamm fis-sistema nervuża ċentrali.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar pożittiv għal ALK

Pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Alecensa kienu studjati fi prova klinika globali ta' Fazi III *open label* u *randomised* (BO28984, ALEX) f'pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ALK li qatt ma ħadu trattament qabel. Qabel *randomisation* fl-istudju kien mehtieg ittestjar ċentrali għall-pożittività tal-espressjoni tal-proteina ALK ta' kampjuni tat-tessuti mill-pazjenti kollha permezz tal-immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) Ventana anti-ALK (D5F3).

Total ta' 303 pazjenti ġew inklużi fil-prova ta' Fazi III, 151 pazjent *randomised* għall-grupp ta' crizotinib u 152 pazjent *randomised* għall-grupp ta' Alecensa li rċevew Alecensa mill-ħalq, bid-doża rakkomandata ta' 600 mg darbtejn kuljum.

ECOG PS (0/1 vs. 2), ir-razza (Asjatiċi vs mhux Asjatiċi), u metastasi fis-CNS fil-linja bażi (iva vs. le) kienu fatturi ta' stratifikazzjoni għal *randomisation*. Il-punt finali primarju tal-prova kien li juri s-superjorità ta' Alecensa kontra crizotinib ibbażat fuq is-sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS - *Progression Free survival*) skont il-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.1. Karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi għal Alecensa kienu eż medjana ta' 58 sena (54 sena għal crizotinib), 55% kienu nisa (58% għal crizotinib), 55% ma kinux Asjatiċi (54% għal crizotinib), 61% qatt ma pejpu fil-passat (65% għal crizotinib), 93% kellhom ECOG PS ta' 0 jew 1 (93% għal crizotinib), 97% kellhom marda ta' Stadju IV (96% għal crizotinib), 90% kellhom istoloġija ta' adenokarċinoma (94% għal crizotinib), 40% kellhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi (38% għal crizotinib) u 17% kienu rċevew radjazzjoni preċedenti għas-CNS (14% għal crizotinib).

Il-prova lahqet il-punt finali primarju tagħha fl-analizi primarja, li turi titjib statistikament sinifikanti f'PFS skont l-investigatur. *Data* tal-effikaċja hija migbura fil-qosor fit-Tabella 4 u l-kurva Kaplan-Meier għall-PFS evalwata mill-investigatur hija murija fil-Figura 1.

Tabella 4 Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja minn studju BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Tul medjan ta' segwitu (xhur)	17.6 (firxa 0.3 – 27.0)	18.6 (firxa 0.5 – 29.0)
Parametru primarju tal-effikaċja		
PFS (INV)		
Numru ta' pazjenti b'avveniment n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Medjan (xhur)	11.1	NE
[CI ta' 95%]	[9.1; 13.1]	[17.7; NE]
HR	0.47	
[CI ta' 95%]	[0.34; 0.65]	
Valur p log-rank stratifikat	p < 0.0001	
Parametri sekondarji tal-effikaċja		
PFS (IRC)*		
Numru ta' pazjenti b'avveniment n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Medjan (xhur)	10.4	25.7
[CI ta' 95%]	[7.7; 14.6]	[19.9; NE]
HR	0.50	
[CI ta' 95%]	[0.36; 0.70]	
Valur p log-rank stratifikat	p < 0.0001	
Žmien sa progressjoni għas-CNS (IRC)*, **		
Numru ta' pazjenti b'avveniment n (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR speċifiku għall-kawża	0.16	
[CI ta' 95%]	[0.10; 0.28]	
Valur p log-rank stratifikat	p < 0.0001	
Inċidenza kumulattiva ta' progressjoni għas-CNS ta' 12-il xahar (IRC)	41.4%	9.4%
[CI ta' 95%]	[33.2; 49.4]	[5.4; 14.7]
ORR (INV)*, ***		
Persuni li rrispondew n (%)	114 (75.5%)	126 (82.9%)
[CI ta' 95%]	[67.8; 82.1]	[76.0; 88.5]
Sopravivenza globali*		
Numru ta' pazjenti b'avveniment n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Medjan (xhur)	NE	NE
[CI ta' 95%]	[NE; NE]	[NE; NE]
HR	0.76	
[CI ta' 95%]	[0.48; 1.20]	

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Tul tar-rispons (INV) Medjan (xhur) [CI ta' 95%]	N=114 11.1 [7.9; 13.0]	N=126 NE [NE; NE]
CNS-ORR f' pazjenti b' metastasi fis-CNS li tista' titkejjel fil-linja bazi Persuni b' rispons fis-CNS n (%) [CI ta' 95%] CNS-CR n (%) CNS-DOR, medjan (xhur) [CI ta' 95%]	N=22 11 (50.0%) [28.2; 71.8] 1 (5%) 5.5 [2.1, 17.3]	N=21 17 (81.0%) [58.1; 94.6] 8 (38%) 17.3 [14.8, NE]
CNS-ORR f' pazjenti b' metastasi fis-CNS li tista' titkejjel u li ma tistax titkejjel fil-linja bazi (IRC) Persuni b' rispons fis-CNS (%) [CI ta' 95%] CNS-CR n (%) CNS-DOR, medjan (xhur) [CI ta' 95%]	N=58 15 (25.9%) [15.3; 39.0] 5 (9%) 3.7 [3.2, 6.8]	N=64 38 (59.4%) [46.4; 71.5] 29 (45%) NE [17.3, NE]

* Punti finali sekondarji ewlenin li huma parti mill-ittestjar tal-ġerarkija

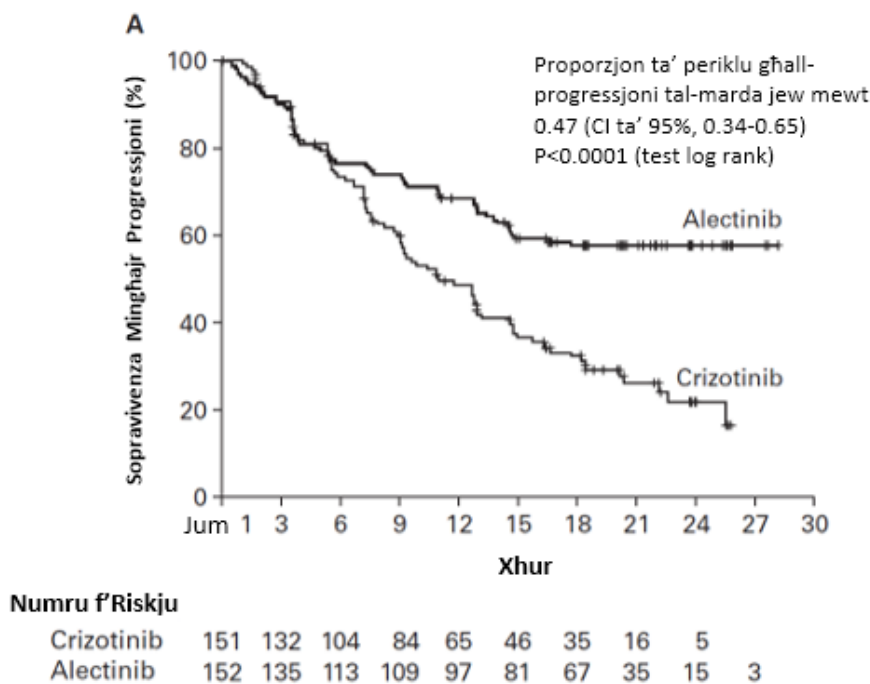
** Analizi tar-riskju ta' kompetizzjoni ta' progressjoni għas-CNS, progressjoni sistemika u mewt bhala avvenimenti ta' kompetizzjoni

*** 2 pazjenti fil-grupp ta' crizotinib u 6 pazjenti fil-grupp ta' alectinib kellhom CR

CI = intervall ta' kunfidenza; CNS = sistema nervuża ċentrali; CR = rispons komplut; DOR = tul tar-rispons; HR = proporzjon ta' periklu; IRC = Kumitat ta' Analizi Indipendenti; INV = investigatur; NE = ma jistax jiġi stmat; ORR = rata ta' rispons oġġettiv; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni

Il-benefiċċju ta' PFS kien konsistenti għall-pazjenti b' metastasi fis-CNS fil-linja bazi (HR = 0.40, CI ta' 95%: 0.25-0.64, PFS medjana għal Alecensa = NE, CI ta' 95%: 9.2-NE, PFS medjana għal crizotinib = 7.4 xhur, CI ta' 95%: 6.6-9.6) u mingħajr metastasi fis-CNS fil-linja bazi (HR = 0.51, CI ta' 95%: 0.33-0.80, PFS medjana għal Alecensa = NE, CI ta' 95%: NE, NE, PFS medjana għal crizotinib = 14.8 xhur, CI ta' 95%: 10.8-20.3), li jindika benefiċċju ta' Alecensa fuq crizotinib fiż-żewġ subgruppi.

Figura 1 Kaplan Meier Plot ta' PFS evalwata mill-INV f'BO28984 (ALEX)



Pazjenti ttrattati minn qabel b'Crizotinib

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Alecensa f'pazjenti b'NSCLC pozittiv għal ALK ittrattati minn qabel bi crizotinib kienu studjati f'żewġ provi kliniċi ta' Fażi I/II (NP28673 u NP28761).

NP28673

Studju NP28673 kien studju ta' Fażi I/II bi grupp ta' trattament wiehed, li seħh f'aktar minn ċentru wiehed li twettaq f'pazjenti b'NSCLC avanzat pozittiv għal ALK li qabel kellhom progressjoni waqt trattament b'crizotinib. Minbarra crizotinib, il-pazjenti jista' jkun li kienu rċevew trattament preċedenti b'kimoterapija. Fil-parti ta' fażi II tal-istudju kienu inkluzi total ta' 138 pazjent li rċevew Alecensa mill-ħalq, bid-doża rakkomandata ta' 600 mg darbtejn kuljum.

Il-punt finali primarju kien li tiġi evalwata l-effikaċja ta' Alecensa mir-Rata ta' Rispons Ogġettiv (ORR - *Objective Response Rate*) skont valutazzjoni ta' Kumitat ta' Analizi Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*) ċentrali bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) verżjoni 1.1 fil-popolazzjoni globali (bi jew minghajn esponiment minn qabel għal trattamenti b'kimoterapija ċitotossika). Il-punt finali ko-primarju kien li tiġi evalwata l-ORR skont valutazzjoni ta' IRC ċentrali bl-użu ta' RECIST 1.1 f'pazjenti esposti minn qabel għal trattamenti b'kimoterapija ċitotossika. Limitu ta' kunfidenza aktar baxx għal ORR stmat 'il fuq mil-limitu speċifikat minn qabel ta' 35% kien ifisser riżultat statistikament sinifikanti.

Id-demografiċi tal-pazjenti kienu konsistenti ma' dawk ta' popolazzjoni b'NSCLC pozittiv għal ALK. Il-karatteristiċi demografiċi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu 67% Kawkasi, 26% Asjatiċi, 56% nisa, u l-età medjana kienet ta' 52 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti ma kellhom l-ebda storja ta' tipjip (70%). L-istat ta' ħila ta' ECOG (Grupp tal-Onkologija tal-Kooperattiva tal-Lvant - *Eastern Cooperative Oncology Group*) fil-linja bażi kien ta' 0 jew 1 f'90.6% tal-pazjenti u 2 f'9.4% tal-pazjenti. Meta dahlu fl-istudju, 99% tal-pazjenti kellhom marda ta' stadju IV, 61% kellhom metastasi fil-moħħ u f'96% tal-pazjenti t-tumuri kienu kklassifikati bħala adenokarċinoma. Fost il-pazjenti nklużi fl-istudju, 20% tal-pazjenti kellhom progressjoni preċedenti waqt trattament b'crizotinib biss, u 80% kellhom progressjoni preċedenti waqt trattament b'crizotinib u mill-inqas trattament wiehed ta' kimoterapija.

Studju NP28761

Studju NP28761 kien studju ta' Fazi I/II bi grupp ta' trattament wiehed, li sehh f'aktar minn centru wiehed li twettaq f'pazjenti b'NSCLC avanzat pozittiv ghal ALK li qabel kellhom progressjoni waqt trattament b'crizotinib. Minbarra crizotinib, il-pazjenti jista' jkun li kienu rcevev trattament precedenti b'kimoterapija. Fil-parti ta' fazi II tal-istudju kienu inkluzi total ta' 87 pazjent li rcevev Alecensa mill-halq, bid-doza rakkomandata ta' 600 mg darbtejn kuljum.

Il-punt finali primarju kien li tigi evalwata l-effikacija ta' Alecensa permezz ta' ORR skont valutazzjoni ta' IRC centrali bl-użu ta' RECIST verzjoni 1.1. Limitu ta' kunfidenza aktar baxx ghal ORR stmat 'il fuq mil-limitu specifikat minn qabel ta' 35% kien ifisser rizultat statistikament sinifikanti.

Id-demografici tal-pazjenti kienu konsistenti ma' dawk ta' popolazzjoni b'NSCLC pozittiv ghal ALK. Il-karatteristici demografici tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu 84% Kawkasi, 8% Asjatici, 55% nisa. L-età medjana kienet ta' 54 sena. Il-maggoranza tal-pazjenti ma kellhom l-ebda storja ta' tipjip (62%). L-istat ta' hila ta' ECOG fil-linja bazi kien ta' 0 jew 1 f'89.7% tal-pazjenti u 2 f'10.3% tal-pazjenti. Meta dahlu fl-istudju, 99% tal-pazjenti kellhom marda ta' stadju IV, 60% kellhom metastasi fil-mohh u f'94% tal-pazjenti t-tumuri kienu kklassifikati bhala adenokarcinoma. Fost il-pazjenti nkluzi fl-istudju, 26% tal-pazjenti kellhom progressjoni precedenti waqt trattament b'crizotinib biss, u 74% kellhom progressjoni precedenti waqt trattament b'crizotinib u mill-inqas trattament wiehed ta' kimoterapija.

Ir-rizultati ewlenin tal-effikacija minn studji NP28673 u NP28761 huma migbura fil-qosor f'Tabella 5. Sommarju tal-analizi migbura tal-punti finali tas-CNS huwa pprezentat fit-Tabella 6.

Tabella 5 Risultati tal-effikaċja minn studji NP28673 and NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg darbtejn kuljum	NP28761 Alecensa 600 mg darbtejn kuljum
Tul medjan ta' segwitu (xhur)	21 (firxa 1 – 30)	17 (firxa 1 – 29)
Parametri primarji tal-effikaċja		
ORR (IRC) fil-popolazzjoni RE Persuni b'Rispons N (%) [CI ta' 95%]	N = 122 ^a 62 (50.8%) [41.6%, 60.0%]	N = 67 ^b 35 (52.2%) [39.7%, 64.6%]
ORR (IRC) f'pazjenti ttrattati minn qabel b'kimoterapija Persuni b'Rispons N (%) [CI ta' 95%]	N = 96 43 (44.8%) [34.6%, 55.3%]	
Parametri sekondarji tal-effikaċja		
DOR (IRC) Numru ta' pazjenti b'avvenimenti N (%) Medjan (xhur) [CI ta' 95%]	N = 62 36 (58.1%) 15.2 [11.2, 24.9]	N = 35 20 (57.1%) 14.9 [6.9, NE]
PFS (IRC) Numru ta' pazjenti b'avvenimenti N (%) Tul medjan (xhur) [CI ta' 95%]	N=138 98 (71.0%) 8.9 [5.6, 12.8]	N = 87 58 (66.7%) 8.2 [6.3, 12.6]

CI = intervall ta' kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; IRC = kumitat ta' analizi indipendenti; NE = ma jistax jiġi stmat; ORR = rata ta' rispons oġġettiv; PFS= sopravivenza minghajr progressjoni; RE = rispons li jista' jiġi evalwat

^a 16-il pazjent ma kellhomx marda li tista' titkejjel fil-linja bażi skont l-IRC u ma kinux inkluzi fil-popolazzjoni b'rispons li jista' jiġi evalwat minn IRC

^b 20 pazjent ma kellhomx marda li tista' titkejjel fil-linja bażi skont l-IRC u ma kinux inkluzi fil-popolazzjoni b'rispons li jista' jiġi evalwat minn IRC

Risultati tal-ORR għall-istudji NP28673 u NP28761 kienu konsistenti fis-sottogruppi ta' karatteristiċi tal-pazjent fil-linja bażi bhall-età, is-sess, ir-razza, l-istat ta' ħila ta' ECOG, metastasi fis-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS - *Central Nervous System*) u l-użu minn qabel ta' kimoterapija, speċjalment meta wiehed iqis l-għadd żgħir ta' pazjenti f'xi sottogruppi.

Tabella 6 Sommarju tal-analizi miġbura ta' punti finali tas-CNS minn studji NP28673 u NP28761

Parametri tas-CNS (NP28673 u NP28761)	Alecensa 600 mg darbtejn kuljum
Pazjenti b'leżjonijiet fis-CNS li jistghu jitkejlu fil-linja bażi	N = 50
ORR fis-CNS (IRC)	32 (64.0%)
Persuni b'Rispons (%)	[49.2%, 77.1%]
[CI ta' 95%]	11 (22.0%)
Rispons sħiħ	21 (42.0%)
Rispons parzjali	
DOR fis-CNS (IRC)	N = 32
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti (%)	18 (56.3%)
Medjan (xhur)	11.1
[CI ta' 95%]	[7.6, NE]

CI = intervall ta' kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; IRC = kumitat ta' analizi indipendenti; ORR = rata ta' rispons oġġettiv; NE = ma jistax jiġi stmat

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b' Alecensa f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f' karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċellula żgħira u taċ-ċellula mhux żgħira) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi għal alectinib u l-metabolit attiv maġġuri tiegħu (M4) kienu kkaratterizzati f' pazjenti b' NSCLC pozittiv għal ALK u f' individwi f' saħħithom. Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-medja ġeometrika (koeffiċjent tal-varjazzjoni %) ta' C_{max} , C_{min} u $AUC_{0-12-il\ siegħa}$ fi stat fiss għal alectinib kienet madwar 665 ng/mL (44.3%), 572 ng/mL (47.8%) u 7430 ng*siegħa/mL (45.7%), rispettivament. Il-medja ġeometrika ta' C_{max} , C_{min} u $AUC_{0-12-il\ siegħa}$ fi stat fiss għal M4 kienet madwar 246 ng/mL (45.4%), 222 ng/mL (46.6%) u 2810 ng*siegħa/mL (45.9%), rispettivament.

Assorbiment

Wara għoti mill-halq ta' 600 mg darbtejn kuljum wara l-ikel lill-pazjenti b' NSCLC pozittiv għal ALK, alectinib kien assorbit u laħaq T_{max} wara madwar 4 sa 6 sigħat.

Stat fiss ta' Alectinib jintlaħaq fi żmien 7 ijiem b' dożagġ kontinwu ta' 600 mg darbtejn kuljum. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni għall-kors ta' 600 mg darbtejn kuljum kien madwar 6 darbjet. Analizi tal-PK tal-popolazzjoni jappoġġja proporzjonalità tad-doża għal alectinib matul il-firxa ta' doži ta' 300 sa 900 mg wara l-ikel.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' kapsuli alectinib kienet ta' 36.9% (CI ta' 90%: 33.9%, 40.3%) wara l-ikel f' individwi f' saħħithom.

Wara għoti mill-halq ta' doża waħda ta' 600 mg ma' ikla b' ammont għoli ta' xaħam u b' hafna kaloriji, l-esponiment għal alectinib u M4 żdied b' madwar 3 darbjet meta mqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Alectinib u l-metabolit prinċipali tiegħu M4 jintrabtu hafna mal-proteini tal-plazma umana (> 99%), indipendentement mill-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva. F' konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, il-proporzjonijiet medji *in vitro* tal-konċentrazzjoni fid-demem għal plazma ta' alectinib u M4 fil-bniedem huma 2.64 u 2.50, rispettivament.

Il-medja geometrika tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{ss}) ta' alectinib wara għoti IV kien ta' 475 L, li jindika distribuzzjoni estensiva fit-tessuti.

Abbażi ta' dejta *in vitro*, alectinib mhuwiex sottostrat ta' P-gp. Alectinib u M4 mhumiex sottostrati ta' BCRP jew tal-poli-peptid organiku li jgħorr l-anjoni (OATP - *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1/B3.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* dwar il-metabolizmu wrew li CYP3A4 hija l-isoenzima CYP prinċipali li timmedja l-metabolizmu ta' alectinib u l-metabolit prinċipali tiegħu M4, u huwa stmat li tikkontribwixxi għal 40-50% tal-metabolizmu ta' alectinib. Riżultati mill-istudju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem wera li alectinib u M4 kienu l-*moieties* prinċipali li jiċċirkolaw fil-plażma b'76% tar-radjuattività totali fil-plażma. Il-medja geometrika tal-proporzjon tal-Metabolit/Sustanza oriġinali fi stat fiss hija 0.399. Il-metabolit M1b kien osservat bħala metabolit minuri *in vitro* u fil-plażma umana f'individwi f'saħħithom. Il-formazzjoni tal-metabolit M1b u tal-isomeru minuri tiegħu M1a x'aktarx li hija katalizzata minn taħlita ta' isożimi CYP (inklużi isożimi oħra minbarra CYP3A) u enzimi *aldehyde dehydrogenase* (ALDH).

Studji *in vitro* jindikaw li la alectinib u lanqas il-metabolit attiv maġġuri tiegħu (M4) ma jinibixxu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 f'koncentrazzjonijiet rilevanti klinikament. Alectinib ma inibixxiex OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 jew OCT2 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti *in vitro*.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' doża wahda ta' alectinib tikkettat b'¹⁴C mogħti mill-halq lill-individwi f'saħħithom il-maġġoranza tar-radjuattività tnehhiet fl-ippurgar (irkupru medju ta' 97.8%) bi tnehhija minima fl-awrina (irkupru medju ta' 0.46%). Fl-ippurgar, 84% u 5.8% tad-doża tnehhew bħala alectinib jew M4 mhux mibdula, rispettivament.

Abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, it-tnehhija apparenti (CL/F - *apparent clearance*) ta' alectinib kienet 81.9 L/sieġha. Il-medja geometrika tal-estimi tal-half-life tal-eliminazzjoni individwali għal alectinib kienet 32.5 sieġha. Il-valuri korrispondenti għal M4 kienu 217-il L/sieġha u 30.7 sieġha, rispettivament.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ammonti negligibbli ta' alectinib u tal-metabolit attiv M4 huma mnehhija mhux mibdula fl-awrina (< 0.2% tad-doża). Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni esponimenti għal alectinib u M4 kienu simili f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-kliewi u funzjoni normali tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' alectinib ma għietx studjata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Peress li l-eliminazzjoni ta' alectinib fil-biċċa l-kbira hija permezz ta' metabolizmu fil-fwied, indeboliment tal-fwied jista' jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' alectinib u/jew tal-metabolit prinċipali tiegħu M4. Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, esponimenti għal alectinib u M4 kienu simili f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied u funzjoni normali tal-fwied.

Wara l-għoti ta' doża orali wahda ta' 300 mg alectinib f'individwi b'indeboliment sever (Child-Pugh C) tal-fwied, is- C_{max} ta' alectinib kienet l-istess u l- AUC_{inf} kienet 2.2 darbiet oġhla meta mqabbel mal-istess parametri f'individwi f'saħħithom b'karatteristiċi simili. Is- C_{max} u l- AUC_{inf} ta' M4 kienu 39% u 34% aktar baxxi rispettivament, li wasslu għal esponiment ikkombinat għal alectinib u M4 (AUC_{inf}) 1.8 darbiet oġhla f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom b'karatteristiċi simili.

L-istudju dwar l-indeboliment tal-fwied kien jinkludi wkoll grupp b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B), u gie osservat esponiment għal alectinib oġhla b'mod modest f'dan il-grupp meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom b'karatteristiċi simili. Madankollu, l-individwi fil-grupp b'Child-

Pugh B b' mod ġenerali ma batewx minn bilirubina, albumina jew hin ta' prothrombin anormali, u dan jindika li huma jistgħu ma jkunux rappreżentanti bis-shiħ tal-individwi b' indeboliment moderat tal-fwied b' kapaċità metabolika mnaqqa.

Effetti tal-età, piż tal-ġisem, razza u sess

L-età, il-piż tal-ġisem, ir-razza u s-sess ma kellhom l-ebda l-effett sinifikanti klinikament fuq l-esponiment sistemiku għal alectinib u M4. Il-firxa ta' piżijiet tal-ġisem għall-pazjenti rreġistrati fi studji kliniċi hija minn 36.9-123 kg. M'hemmx data disponibbli dwar pazjenti b' piż tal-ġisem għoli hafna (>130 kg) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Riskju ta' kanċer

Ma twettaq l-ebda studju dwar ir-riskju ta' kanċer biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta' Alecensa.

Mutageniċità

Alectinib ma kienx mutageniku *in vitro* fl-analiżi ta' mutazzjoni inversa fil-batterji (*bacterial reverse mutation*) (Ames) iżda kkawża żieda żgħira fl-anormalitajiet numeriċi (*numerical aberrations*) fl-analiżi ċitogenetiku *in vitro* bl-użu ta' ċelluli tal-Pulmun tal-Ħamster Ċiniż (CHL - *Chinese Hamster Lung*) b' attivazzjoni metabolika, u mikronuklei f' test tal-mikronukleu tal-mudullun tal-far. Il-mekkanizmu ta' induzzjoni tal-mikronukleu kien segregazzjoni mhux normali tal-kromosomi (anewġeniċità), u mhux effett klastoġeniku fuq il-kromożomi.

Indeboliment fil-fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità fl-animali biex jiġi evalwat l-effett ta' Alecensa. Ma kinux osservati effetti avversi fuq organi riproduttivi maskili u femminili fi studji ġenerali dwar l-effett tossiku. Dawn l-istudji twettqu fuq firien u xadini b' esponimenti ugwali għal jew akbar minn 2.6 u 0.5 darbjet, rispettivament, l-esponiment fil-bniedem, imkejjejl skont l-AUC, bid-doża rakkomandata ta' 600 mg darbtejn kuljum.

Teratoġeniċità

Alectinib ikkawża tossiċità għall-embrijuni u l-feti f' firien u fniek tqal. F' firien tqal, alectinib ikkawża telf totali tal-embrijuni u l-feti (korriment) b' esponimenti 4.5 darbjet l-esponiment fil-bniedem skont l-AUC u feti żgħar b' ossifikazzjoni ttardjata u anormalitajiet minuri tal-organi b' esponimenti 2.7 darbjet l-esponiment fil-bniedem skont l-AUC. Fi fniek tqal, alectinib ikkawża telf tal-embrijuni u l-feti, feti żgħar u żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet skeletriċi b' esponimenti 2.9 darbjet l-esponiment fil-bniedem skont l-AUC bid-doża rakkomandata.

Oħrajn

Alectinib jassorbi dawl UV bejn 200 u 400 nm u wera potenzjal fototossiku f' test dwar il-fotosigurtà *in vitro* f' fibroblasti tal-ġrieden ikkultivati wara irradjazzjoni UVA.

Fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti b' esponimenti klinikament rilevanti organi fil-mira fil-firien kif ukoll fix-xadini kienu jinkludu, iżda ma kinux limitati għas-sistema eritrojda (*erythroid*), passagg gastro-intestinali, u sistema tal-fwied u tal-marrara.

Kienet osservata morfologija mhux normali tal-eritroċiti b' esponimenti daqs jew akbar minn 10-60% l-esponiment fil-bniedem skont l-AUC bid-doża rakkomandata. Kienet osservata estensjoni proliferattiva taż-żona fil-mukuża GI fiż-żewġ speċi b' esponimenti daqs jew akbar minn 20-120% l-esponiment fil-bniedem skont l-AUC bid-doża rakkomandata. Żieda f' alkaline phosphatase (ALP) tal-fwied u fil-bilirubina diretta kif ukoll formazzjoni ta' *vacuole*/deġenerazzjoni/nekrosi tal-epitelju tal-kanal tal-*bile* u tkabbir/nekrosi fokali tal-epatoċiti kienu osservati fil-firien u/jew xadini b' esponimenti daqs jew akbar minn 20-30% l-esponiment fil-bniedem skont l-AUC bid-doża rakkomandata.

Kien osservat effett ipotensiv hafif fix-xadini b' esponimenti fil-firxa klinikament rilevanti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate
Hydroxypropylcellulose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate
Carmellose calcium

Ooxra tal-kapsula

Hypromellose
Carrageenan
Potassium chloride
Titanium dioxide (E171)
Maize starch
Carnauba wax

Linka għall-istampar

Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Indigo carmine aluminum lake (E132)
Carnauba wax
Shellac abjad
Glyceryl monooleate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folji:

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Fliexken:

Ahżen fil-pakkett oriġinali u zomm il-fliexkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji magħmula minn aluminju/aluminju (PA/Alu/PVC/Alu) li fihom 8 kapsuli ibsin.

Daqs tal-pakkett: 224 (4 pakketti ta' 56) kapsula iebsa.

Fliexkun tal-HDPE b'għatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal u desikkant integrat.

Daqs tal-pakkett: 240 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Frar 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 1 ta' Diċembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
IL-ĠERMANJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alecensa 150 mg kapsuli iebsin
alectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha alectinib hydrochloride ekwivalenti għal 150 mg alectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

224 (4 pakketti ta' 56) kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1169/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alecensa 150 mg kapsuli iebsin
alectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha alectinib hydrochloride ekwivalenti għal 150 mg alectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

56 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1169/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

alecensa

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alecensa 150 mg kapsuli iebsin
alectinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alecensa 150 mg kapsuli ibsin
alectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha alectinib hydrochloride ekwivalenti għal 150 mg alectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

240 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali u zomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1169/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alecensa 150 mg kapsuli ibsin
alectinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha alectinib hydrochloride ekwivalenti għal 150 mg alectinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

240 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali u zomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1169/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Alecensa 150 mg kapsuli iebsin alectinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Alecensa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Alecensa
3. Kif għandek tiehu Alecensa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Alecensa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Alecensa u għalxiex jintuża

X'inhu Alecensa

Alecensa huwa mediċina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva alectinib.

Għalxiex jintuża Alecensa

Alecensa jintuża biex jittratta adulti li għandhom tip ta' kanċer tal-pulmun li jissejjaħ 'kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux zġhar' ('NSCLC - *non-small cell lung cancer*'). Jintuża jekk il-kanċer tal-pulmun tiegħek:

- huwa 'pożittiv għal ALK' - dan ifisser li ċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għandhom difett f'gene li tagħmel enzima li tissejjaħ ALK ('*anaplastic lymphoma kinase*'), ara 'Kif jaħdem Alecensa', hawn taht
- u huwa avanzat.

Alecensa jista' jiġi preskritt lilek bħala trattament tal-ewwel għazla għall-kanċer tal-pulmun tiegħek, jew jekk kont ittrattat qabel b'mediċina li fiha 'crizotinib'.

Kif jaħdem Alecensa

Alecensa jimblokka l-azzjoni ta' enzima li tissejjaħ 'ALK tyrosine kinase'. Forom mhux normali ta' din l-enzima (ikkawżati minn difett fil-gene li tagħmilha) jgħinu jinkoraġixxu t-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer. Alecensa jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tiegħek. Jista' wkoll jgħin biex iċekken il-kanċer tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Alecensa jew għaliex din il-mediċina għet preskritta għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Alecensa

Tihux Alecensa:

- jekk inti allergiku għal alectinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Alecensa.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Alecensa:

- jekk għandek problema li tintiret li tissejjah 'intolleranza għal galactose', 'deficjenza kongenitali ta' lactase' jew 'assorbiment hazin ta' glucose-galactose'.

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Alecensa.

Alecensa jista' jikkawża effetti sekondarji li jehtieg li tgħid lit-tabib tiegħek dwarhom minnufih. Dawn jinkludu:

- hsara fil-fwied (epatotossicità). It-tabib tiegħek se jiehu testijiet tad-demmm qabel tibda t-trattament, imbagħad kull ġimagħtejn għall-ewwel 3 xhur tat-trattament tiegħek u wara dan inqas ta' spiss. Dan biex jiċċekkja li m'għandekx problemi fil-fwied waqt li tkun qed tiehu Alecensa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali li ġejjin: sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk, uġiġh fin-naha tal-lemin tal-istonku tiegħek, awrina skura, hakk fil-ġilda, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, dardir jew rimettar, thossok għajjen, fsada jew titbenġel aktar malajr mis-soltu.
- rata ta' taħbit tal-qalb baxxa (bradikardija).
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite). Alecensa jista' jikkawża nefha (infjammazzjoni) severa jew ta' periklu għall-hajja tal-pulmuni waqt it-trattament. Is-sinjali jistgħu jkunu simili għal daww ikkawzati mill-kanċer tal-pulmun tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali godda jew li qed jaggravaw inkluzi diffikultà fit-teħid tan-nifs, qtugh ta' nifs, jew sogħla bi jew mingħajr bili, jew deni.
- uġiġh sever fil-muskoli, sensitività, u dgħjufija (majalgja). It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm tal-inqas kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar u kif meħtieġ waqt it-trattament b'Alecensa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali godda jew li qed jaggravaw ta' problemi fil-muskoli, inkluz uġiġh fil-muskoli li ma jistax jiġi spjegat jew uġiġh fil-muskoli li ma jgħaddix, sensitività, jew dgħjufija.

Oqgħod attent għal dawn waqt li tkun qed tiehu Alecensa. Ara 'Effetti sekondarji' fis-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Sensittività għad-dawl tax-xemx

Tesponix lilek innifsek għax-xemx għalperjodu twil ta' hin waqt li tkun qed tiehu Alecensa u għal 7 ijiem wara li tieqaf tiehdu. Jehtieg li tapplika krema ta' protezzjoni mix-xemx u balzmu għax-xufftejn b'Fattur ta' Protezzjoni mix-Xemx ta' 50 jew oghla biex tgħin tevita hruq mix-xemx.

Tfal u adolexxenti

Alecensa ma ġiex studjat fi tfal jew adolexxenti. M'għandekx tagħti din il-medicina lil tfal jew adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena.

Testijiet u kontrolli

Meta tiehu Alecensa t-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm qabel tibda t-trattament, imbagħad kull ġimagħtejn għall-ewwel 3 xhur tat-trattament tiegħek u wara dan inqas ta' spiss. Dan biex jiċċekkja li m'għandekx problemi fil-fwied jew muskoli waqt li tkun qed tiehu Alecensa.

Medicini oħra u Alecensa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan jinkludi medicini li tista' tikseb mingħajr ricetta, u medicini mill-hxejjex. Dan għaliex Alecensa jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini oħra. Barra dan xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Alecensa.

B' mod partikulari għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin:

- digoxin, medicina li tintuża biex tikkura problemi tal-qalb
- dabigatran etexilate, medicina li tintuża biex tikkura emboli tad-demem
- methotrexate, medicina li tintuża biex tikkura ċerti tipi ta' kanċer jew biex tikkura mard awtoimmuni (eż. artrite reumatika)
- nilotinib, medicina li tintuża biex tikkura ċerti tipi ta' kanċer
- lapatinib, medicina li tintuża biex tikkura ċerti tipi ta' kanċer tas-sider
- mitoxantrone, medicina li tintuża biex tikkura ċerti tipi ta' kanċer jew mard awtoimmuni (eż. sklerozi multipla)
- everolimus, medicina li tintuża biex tikkura ċerti tipi ta' kanċer jew biex tipprevjeni s-sistema immunitarja tal-ġisem milli tirrifjuta kilwa, qalb jew fwied trapjantati
- sirolimus, medicina li tintuża biex tipprevjeni s-sistema immunitarja tal-ġisem milli tirrifjuta kilwa, qalb jew fwied trapjantati
- topotecan, medicina li tintuża biex tikkura ċerti tipi ta' kanċer
- medicini li jintużaw biex jikkuraw l-AIDS/HIV (eż. ritonavir, saquinavir)
- medicini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet. Dawn jinkludu medicini li jikkuraw infezzjonijiet ikkawżati mill-fungi (sustanzi kontra l-fungi bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) u medicini li jikkuraw ċerti tipi ta' infezzjonijiet ikkawżati mill-batterja (antibijotici bħal telithromycin)
- St. John's Wort, medicina tal-hxejjex li tintuża biex tikkura d-depressjoni
- medicini li jintużaw biex iwaqqfu aċċessjonijiet (anti-epilettici bħal phenytoin, carbamazepine, jew phenobarbital)
- medicini li jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi (eż. rifampicin, rifabutin)
- nefazodone, medicina li tintuża biex tikkura d-depressjoni

Kontraċettivi orali

Jekk tiehu Alecensa waqt li tkun qed tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu jkunu inqas effettivi.

Alecensa ma' ikel u xorb

Għandek toqgħoq attent meta tixrob meraq tal-grejpfrut jew tiekol grejpfrut jew laring tal-bakkaljaw waqt li tkun fuq trattament b' Alecensa għax dawn jistgħu jibdlu l-ammont ta' Alecensa fil-ġisem tiegħek.

Kontraċezzjoni, tqala, u treddigh - informazzjoni għan-nisa

Kontraċezzjoni - informazzjoni għan-nisa

- M'għandekx tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Jekk tista' tohroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva hafna waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi ta' kontraċezzjoni li huma tajbin għalik u għas-sieheb tiegħek. Jekk tiehu Alecensa waqt li tkun qed tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu jkunu inqas effettivi.

Tqala

- Tihux Alecensa jekk inti tqila. Dan għaliex jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek.
- Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu l-medicina jew matul it-3 xhur wara li tiehu l-aħħar doża tiegħek, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Treddigh

- Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Dan għaliex mhux magħruf jekk Alecensa jistgħax jgħaddi fil-halib tas-sider u għalhekk jekk jistax jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Oqgħod attent hafna meta ssuq u thaddem magni peress li tista' tiżviluppa problemi bil-vista jew rata ta' tahbit tal-qalb aktar bil-mod jew pressjoni baxxa li jistgħu jwasslu għal hass hazin jew sturdament waqt li tkun qed tiehu Alecensa.

Alecensa fih lactose

Alecensa fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tieghek qallek li ma tistax tittollera jew tiddigerixxi xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Alecensa fih sodium

Din il-medicina fiha 48 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuza mal-ikel) f'kull doża rakkomandata ta' kuljum (1200 mg). Dan huwa ekwivalenti għal 2.4% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tiehu Alecensa

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija 4 kapsuli (600 mg) darbtejn kuljum.
- Dan ifisser li inti tiehu total ta' 8 kapsuli (1200 mg) kuljum.

Jekk għandek problemi severi tal-fwied qabel tibda t-trattament tieghek b'Alecensa:

- Id-doża rakkomandata hija 3 kapsuli (450 mg) darbtejn kuljum.
- Dan ifisser li inti tiehu total ta' 6 kapsuli (900 mg) kuljum.

Kultant it-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek, iwaqqaf it-trattament tieghek għal żmien qasir jew iwaqqaf it-trattament tieghek kompletament jekk thossok ma tiflahx.

Kif għandek tiehu

- Alecensa jittiehed mill-ħalq. Ibla' kull kapsula shieħa. Tiftaħx u thollx il-kapsuli.
- Għandek tiehu Alecensa mal-ikel.

Jekk tirremetti wara li tiehu Alecensa

Jekk tirremetti wara li tiehu doża ta' Alecensa, tiħux doża żejda, hu biss id-doża li jmissek fil-hin tas-soltu.

Jekk tiehu Alecensa aktar milli suppost

Jekk tiehu Alecensa aktar milli suppost, kellem lit-tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu Alecensa

- Jekk ikun fadal aktar minn 6 sigħat għad-doża li jmiss tieghek, hu d-doża maqbuza malli tiftakar.
- Jekk ikun fadal inqas minn 6 sigħat għad-doża li jmiss tieghek, tiħux id-doża maqbuza. Imbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Alecensa

Tieqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tieghek. Huwa importanti li tiehu Alecensa darbtejn kuljum sakemm jippreskrivihulek it-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehħu b'din il-medicina.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin. It-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek, iwaqqaf it-trattament tieghek għal żmien qasir jew iwaqqaf it-trattament tieghek għall-kollox:

- Sfurija tal-ġilda tieghek jew tal-abjad ta' għajnejk, uġiġh fin-naha tal-lemin tal-istonku tieghek, awrina skura, ħakk fil-ġilda, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, dardir jew rimettar, thossok għajjien, fsada jew titbengel aktar malajr mis-soltu (sinjali potenzjali ta' problemi fil-fwied)
- Sinjali ġodda jew li qed jaggravaw ta' problemi fil-muskoli, inkluż uġiġh fil-muskoli li ma jistax jiġi spjegat jew uġiġh fil-muskoli li ma jgħaddix, sensittività, jew dghjufija (sinjali potenzjali ta' problemi fil-muskoli).
- Ħass ħazin, sturdament u pressjoni baxxa (sinjali potenzjali ta' rata ta' taħbit tal-qalb baxxa)
- Sinjali ġodda jew li qed jaggravaw inklużi diffikultà fit-tehid tan-nifs, qtugh ta' nifs, jew sogħla bi jew mingħajr bili, jew deni - is-sinjali jistgħu jkunu simili għal daww ikkawżati mill-kanċer tal-pulmun tieghek (sinjali potenzjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun – pulmonite). Alecensa jista' jikkawża infjammazzjoni severa jew ta' periklu għall-hajja tal-pulmuni waqt it-trattament.

Effetti sekondarji oħra

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demem biex tiċċekkja għal problemi fil-fwied (livelli għoljin ta' alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase u bilirubina)
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demem biex tiġi ċċekkjata l-ħsara fil-muskoli (livell għoli ta' creatine phosphokinase)
- jista' jhossok għajjien, dghajjef jew bla nifs minħabba tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem, magħruf bħala anemija
- rimettar - jekk tirremetti wara li tieħu doża ta' Alecensa, tihux doża oħra, hu biss id-doża li jmissek fil-hin tas-soltu
- stitikezza
- dijarea
- dardir
- raxx
- nefħa kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem (edima).
- zieda fil-piż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demem biex tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-kliewi (livell għoli ta' krejatinina)
- vista mċajpra, telf tal-vista, tikek suwed jew tikek bojod fil-vista tieghek, u tara doppju (problemi f'għajnejk)
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demem biex jiġi ċċekkjat jekk hemmx mard tal-fwied jew disturbi fl-għadam (livell għoli ta' alkaline phosphatase)
- infjammazzjoni tal-membrana mukuża tal-halq
- sensittività għad-dawl tax-xemx - tesponix lilek innifsek għax-xemx għal perjodu twil ta' hin waqt li tkun qed tieħu Alecensa u għal 7 ijiem wara li tieqaf tieħdu. Jehtieg li tapplika krema ta' protezzjoni mix-xemx u balzmu għax-xufftejn b'Fattur ta' Protezzjoni mix-Xemx ta' 50 jew oġhla biex tgħin tevita hruq mix-xemx.
- bidla fis-sens tat-togħma
- telf mgħaġġel tal-funzjoni tal-kliewi (problemi fil-kliewi).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Alecensa

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja jew il-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Jekk Alecensa huwa ppakkjat f'folji, aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Jekk Alecensa huwa ppakkjat fi fliexken, aħżen fil-pakkett originali u żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Alecensa

- Is-sustanza attiva hi alectinib. Kull kapsula iebsa fiha alectinib hydrochloride ekwivalenti għal 150 mg alectinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - *Kontenut tal-kapsula*: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 'Alecensa fih lactose'), hydroxypropylcellulose, sodium laurilsulfate (ara sezzjoni 2 'Alecensa fih sodium'), magnesium stearate u carmellose calcium
 - *Qoxra tal-kapsula*: hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide (E171), maize starch u carnauba wax
 - *Linka għall-istampar*: iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), indigo carmine aluminium lake (E132), carnauba wax, shellac abjad u glyceryl monooleate.

Kif jidher Alecensa u l-kontenut tal-pakkett

Alecensa kapsuli ibsin huma bojod, b' 'ALE' stampat b'linka sewda fuq l-ghatu u '150 mg' stampat b'linka sewda fuq il-parti l-oħra tal-kapsula.

Il-kapsuli huma pprovdu f'folji u huma disponibbli f'kartun li fihom 224 kapsula iebsa (4 pakketti ta' 56). Il-kapsuli huma disponibbli wkoll fi fliexken tal-plastik li fihom 240 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.