

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alecensa 150 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää alektinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg:aa alektinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 33,7 mg laktoosia (monohydraattina) ja 6 mg natriumia (natriumlauryylisulfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoinen kova 19,2 mm:n pituinen kapseli, jonka kansiosaan on painettu mustalla musteella ”ALE” ja jonka runko-osaan on painettu mustalla musteella ”150 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alecensa on tarkoitettu monoterapiana edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon.

Alecensa on tarkoitettu monoterapiana edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun potilasta on aiemmin hoidettu kritsotinibilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Alecensa-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden soveltuvuus hoitoon on varmistettava validoidulla ALK-määrityksellä. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden ALK-positiivisuus pitää selvittää ennen Alecensa-hoidon aloittamista.

Annostus

Suosittelut Alecensa-annos on 600 mg (neljä 150 mg:n kapselia) kahdesti vuorokaudessa aterian yhteydessä (kokonaisvuorokausiannos on 1200 mg).

Jos potilaalla on perussairautena vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), aloitusannos on 450 mg kahdesti vuorokaudessa aterian yhteydessä (kokonaisvuorokausiannos on 900 mg).

Hoidon kesto

Alecensa-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kestävämpiä haittavaikutuksia.

Annosten viivästyminen tai ottamatta jääminen

Jos suunniteltu Alecensa-annos jää ottamatta, potilas voi ottaa annoksen myöhässä, jos seuraavaan annokseen ottamisajankohtaan on yli 6 tuntia. Potilas ei saa ottaa kahta annosta samanaikaisesti korvatakseen ottamatta jääneen annoksen. Jos potilas oksentaa Alecensa-annoksen ottamisen jälkeen, potilaan pitää ottaa seuraava annos hoitoaikataulun mukaisena ajankohtana.

Annoksen muuttaminen

Haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää Alecensa-annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tilapäisesti tai hoidon lopettamista pysyvästi. Alecensa-annosta pitää pienentää 150 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa siedettävyyden mukaan. Alecensa-hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos potilas ei siedä 300 mg:n annosta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Ohjeet annosmuutoksiin esitetään seuraavissa taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1. Annoksen pienentäminen

| Annoksen pienentäminen | Annostus |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Annos | 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa |
| Ensimmäinen annoksen pienentämiskerta | 450 mg kaksi kertaa vuorokaudessa |
| Toinen annoksen pienentämiskerta | 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa |

Taulukko 2. Ohjeet annoksen pienentämiseen tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

| CTCAE-luokka | Alecensa-hoito |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minkä tahansa vaikeusasteen interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti | Keskeytä Alecensa-hoito heti ja lopeta se pysyvästi, jos interstitiaaliseen keuhkosairauteen tai pneumoniittiin ei tunnisteta muita mahdollisia syitä. |
| ALAT- tai ASAT-pitoisuuden kohoaminen vaikeusasteeseen ≥ 3 ($>$ viisinkertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden [upper limit of normal, ULN]) ja kokonaisbilirubiinipitoisuus \leq kaksinkertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden | Keskeytä hoito tilapäisesti, kunnes pitoisuudet palautuvat lähtötilanteeseen tai vaikeusasteeseen ≤ 1 ($<$ kolminkertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden [ULN]), jatka hoitoa sitten pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). |
| ALAT- tai ASAT-pitoisuuden kohoaminen vaikeusasteeseen ≥ 2 ($>$ kolminkertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden [ULN]) ja kokonaisbilirubiinipitoisuus $>$ kaksinkertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaalla ei ole kolestaasia tai hemolyysiä | Lopeta Alecensa-hoito pysyvästi. |
| Bradykardia ^a , vaikeusaste 2 tai vaikeusaste 3 (oireinen, saattaa olla vaikea-asteinen ja kliinisesti merkityksellinen, lääkärinhoito aiheellista) | <p>Keskeytä hoito tilapäisesti, kunnes bradykardia lievenee vaikeusasteeseen ≤ 1 (oireeton) tai sydämen syke nousee ≥ 60 lyöntiin minuutissa. Selvitä muiden sellaisten lääkevalmisteiden käyttö, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa, sekä verenpainelääkevalmisteiden käyttö.</p> <p>Jos potilaan todetaan käyttävän samanaikaisesti muita bradykardiaa aiheuttavia lääkevalmisteita ja niiden käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, jatka hoitoa aiemmalla annoksella, kun bradykardia on lieventynyt vaikeusasteeseen ≤ 1 (oireeton) tai sydämen syke on noussut ≥ 60 lyöntiin minuutissa.</p> <p>Jos muita bradykardiaa aiheuttavia lääkevalmisteita ei ole todettu olevan käytössä tai jos bradykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä ei lopeteta eikä annosta muuteta, jatka hoitoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1), kun bradykardia on lieventynyt vaikeusasteeseen ≤ 1 (oireeton) tai sydämen syke on noussut ≥ 60 lyöntiin minuutissa.</p> |

| CTCAE-luokka | Alecensa-hoito |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bradykardia ^a , vaikeusaste 4 (hengenvaaralliset seuraukset, kiireellinen hoito aiheellista) | Lopeta hoito pysyvästi, jos muita bradykardiaa aiheuttavia lääkevalmisteita ei ole todettu olevan käytössä. Jos potilaan todetaan käyttävän samanaikaisesti muita bradykardiaa aiheuttavia lääkevalmisteita ja niiden käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, jatka hoitoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1), kun bradykardia on lieventynyt vaikeusasteeseen ≤ 1 (oireeton) tai sydämen syke on noussut ≥ 60 lyöntiin minuutissa; potilasta on tarkkailtava tiheästi kliinisen tarpeen mukaan. Lopeta hoito pysyvästi, jos oireet uusiutuvat. |
| Kreatiinikinaasipitoisuuden kohoaminen > viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden | Keskeytä hoito tilapäisesti, kunnes arvot palautuvat lähtötasolle tai $\leq 2,5$ -kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, jatka hoitoa sitten samalla annoksella. |
| Kreatiinikinaasipitoisuuden kohoaminen > kymmenkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden tai kreatiinikinaasipitoisuuden kohoaminen toisen kerran > viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden | Keskeytä hoito tilapäisesti, kunnes arvot palautuvat lähtötasolle tai $\leq 2,5$ -kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, jatka hoitoa sitten pienemmällä annoksella Taulukko 1:n mukaisesti. |

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; CTCAE = USA:n kansallisen syöpäinstituutin yleisten haittavaikutusten luokitus (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^aSydämen syke alle 60 lyöntiä minuutissa.

Erityiset potilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa perussairautena sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa. Jos potilaalla on perussairautena vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), aloitusannos on 450 mg kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos on 900 mg) (ks. kohta 5.2). Kaikkia maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita kehoitetaan seuraamaan asianmukaisesti (esim. maksan toimintaa osoittavat merkkiaineet), ks. kohta 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Alecensa-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Alektinibin eliminaatio munuaisten kautta on hyvin vähäistä, joten vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Vähäiset tiedot Alecensa-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille eivät viittaa siihen, että Alecensa-annosta olisi tarpeen muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2). Yli 80-vuotiaita potilaita koskevaa tietoa ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Alecensa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Vaikeasti lihavat potilaat (> 130 kg)

Alecensa-valmistetta koskevat farmakokineettiset simulaatiot eivät osoita, että altistus lääkkeelle olisi vaikeasti lihavilla (eli > 130 kg:n painoisilla) potilailla pieni, mutta alektinibi jakautuu laajasti, ja alektinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden paino oli 36,9–123 kg. Yli 130 kg:n painoisista potilaista ei ole tietoja saatavissa.

Antotapa

Alecensa otetaan suun kautta. Kovat kapselit pitää niellä kokonaisina eikä niitä saa avata eikä liuottaa. Kapselit pitää ottaa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys alektinibille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti

Alecensa-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta ja pneumoniittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden havaitsemiseksi. Alecensa-hoito pitää keskeyttää heti, jos potilaalla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti, ja hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos interstitiaaliseen keuhkosairauteen tai pneumoniittiin ei ole tunnistettu muita mahdollisia syitä (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus

Alecensa-valmisteella tehdyissä kliinisissä pivotaalitutkimuksissa esiintyi alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien (ASAT) kohoamista yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden (ULN) sekä bilirubiinipitoisuuksien kohoamista yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden (ks. kohta 4.8). Suurin osa näistä tapahtumista ilmeni kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Alecensa-valmisteella tehdyissä kliinisissä pivotaalitutkimuksissa raportoitiin, että kolmella potilaalla, joiden ASAT/ALAT-pitoisuuden nousu oli vaikeusasteeltaan 3–4, oli lääkeaineen aiheuttama maksavaurio. Alecensa-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yhdellä potilaalla ilmeni ALAT- tai ASAT-pitoisuuksien kohoamista kolminkertaiseksi tai yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja samaan aikaan kokonaisbilirubiinipitoisuuden kohoamista kaksinkertaiseksi tai yli kaksinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden alkalisen fosfataasin pitoisuuden säilyessä normaaleina.

Maksan toimintaa, ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiinipitoisuus mukaan lukien, pitää seurata lähtötilanteessa ja sen jälkeen kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein. Tämän jälkeen pitoisuuksia pitää seurata määrääjain, koska tapahtumia voi ilmetä myöhemmin kuin kolmen kuukauden kuluessa. Jos potilaan aminotransferaasi- ja bilirubiinipitoisuudet kohoavat, ne on määritettävä tiheämmin. Alecensa-hoito pitää haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen joko keskeyttää ja jatkaa sen jälkeen aiempaa pienemmällä annoksella tai lopettaa pysyvästi, kuten taulukossa 2 esitetään (ks. kohta 4.2).

Vaikea lihassärky ja kreatiiniinipitoisuuden kohoaminen

Alecensa-valmisteella tehdyissä pivotaalitutkimuksissa raportoitiin lihassärkyä tai muskuloskeletaalista kipua, mukaan lukien vaikeusasteen 3 tapahtumia (ks. kohta 4.8).

Alecensa-valmisteella tehdyissä pivotaalitutkimuksissa esiintyi kreatiiniinipitoisuuden kohoamista, mukaan lukien vaikeusasteen 3 tapahtumia (ks. kohta 4.8). Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) mediaaniaika vaikeusasteen 3 kreatiiniinipitoisuuden kohoamiseen oli 14 päivää.

Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan kaikesta selittämättömästä lihassärystä, -arkuudesta tai -heikkoudesta. Kreatiinikinaasipitoisuudet pitää määrittää kahden viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden ajan sekä kliinisen tarpeen mukaan potilailta, jotka ilmoittavat oireista. Kreatiinikinaasipitoisuuksien kohoamisen vaikeusasteen mukaisesti Alecensa-hoito pitää keskeyttää ja jatkaa myöhemmin, tai annosta pitää pienentää (ks. 4.2).

Bradykardia

Alecensa-hoidon yhteydessä voi esiintyä oireista bradykardiaa (ks. kohta 4.8). Sydämen syketaajuutta ja verenpainetta pitää seurata kliinisen tarpeen mukaan. Oireettoman bradykardian yhteydessä annosmuutokset eivät ole tarpeen (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on oireista bradykardiaa tai hengenvaarallisia tapahtumia, bradykardiaa tunnetusti aiheuttavien lääkevalmisteiden, samoin kuin verenpainelääkevalmisteiden, samanaikaista käyttöä pitää arvioida ja muuttaa Alecensa-hoitoa taulukossa 2 kuvatulla tavalla (ks. kohdat 4.2 ja 4.5, P-gp:n substraatit ja BCRP:n substraatit).

Valoyliherkkyys

Alecensa-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu valoyliherkkyttä auringonvalolle (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa välttämään pitkäkestoista altistumista auringonvalolle Alecensa-hoidon aikana ja vähintään 7 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Potilaita pitää myös neuvoa suojaamaan iho palamiselta käyttämällä laajakirjoista ultravioletti A- (UVA) ja ultravioletti B (UVB) -säteilyltä suojaavaa auringonsuojavoidetta ja huulivoidetta (suojakerroin ≥ 50).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu Alecensa saattaa vahingoittaa sikiötä. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen Alecensa-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Laktoosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 48 mg natriumia per vuorokausiannos (1200 mg), joka vastaa 2,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset alektinibiin

CYP3A4 on *in vitro* -tietojen perusteella pääasiallinen sekä alektinibin että sen aktiivisen metaboliitin M4:n metaboliaa välittävä entsyymi, ja CYP3A:n osuus koko maksametaboliasta on 40 % – 50 %. M4:n tehon ja aktiivisuuden *in vitro* anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) suhteen on osoitettu olevan samankaltainen.

CYP3A:n induorit

Useiden 600 mg:n rifampisiiniannosten (rifampisiini on voimakas CYP3A:n induori) ottaminen suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan suun kautta otettavan 600 mg:n alektinibikerta-annoksen kanssa pienensi alektinibin C_{max} -arvoa 51 % ja AUC_{inf} -arvoa 73 % sekä suurensi M4:n C_{max} -arvon 2,20-kertaiseksi ja AUC_{inf} -arvon 1,79-kertaiseksi. Vaikutus alektinibin ja M4:n yhdistettyyn altistukseen oli vähäinen, sillä C_{max} -arvo pieneni 4 % ja AUC_{inf} -arvo pieneni 18 %. Alektinibin ja M4:n yhdistettyyn altistukseen kohdistuvien vaikutusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, kun Alecensa-valmistetta käytetään samaan aikaan CYP3A:n induosorien kanssa. Voimakkaita CYP3A:n induosoreita (mm. karbamatsapiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia, rifabutiinia, rifampisiinia ja mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) samanaikaisesti käyttävien potilaiden asianmukaista seurantaa suositellaan.

CYP3A:n estäjät

Useiden 400 mg:n posakonatsoliannosten (posakonatsoli on voimakas CYP3A:n estäjä) ottaminen suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa samaan aikaan suun kautta otettavan 300 mg:n alektinibikerta-annoksen kanssa lisäsi alektinibialtistusta siten, että C_{max} -arvo suureni 1,18-kertaiseksi ja AUC_{inf} -arvo suureni 1,75-kertaiseksi, kun taas M4-altistus väheni siten, että C_{max} -arvo pieneni 71 % ja AUC_{inf} -arvo pieneni 25 %. Vaikutus alektinibin ja M4:n yhdistettyyn altistukseen oli vähäinen, sillä C_{max} -arvo pieneni 7 % ja AUC_{inf} -arvo suureni 1,36-kertaiseksi. Alektinibin ja M4:n yhdistettyyn altistukseen kohdistuvien vaikutusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, kun Alecensa-valmistetta käytetään samaan aikaan CYP3A:n estäjien kanssa. Voimakkaita CYP3A:n estäjiä (mm. ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, ketokonatsolia, itrakonatsolia, vorikonatsolia, posakonatsolia, nefatsodonia, greippihedelmää tai pomeranssia) samanaikaisesti käyttävien potilaiden asianmukaista seurantaa suositellaan.

Mahan pH-arvoa suurentavat lääkevalmisteet

Useiden kerran vuorokaudessa annettujen 40 mg:n esomepratsoliannosten (esomepratsoli on protonipumpun estäjä) ei osoitettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti alektinibin ja M4:n yhdistettyyn altistukseen. Annosta ei näin ollen tarvitse muuttaa, kun Alecensa-valmistetta käytetään samaan aikaan protonipumpun estäjien tai muiden mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden (esim. H₂-reseptorin antagonistien tai antasidien) kanssa.

Kuljettajaproteiinien vaikutus alektinibialtistukseen

M4 on P-gp:n substraatti. Koska alektinibi estää P-gp:tä, samanaikainen käyttö P-gp:n estäjien kanssa ei oletettavasti vaikuta oleellisesti M4-altistukseen.

Alektinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

P-gp:n substraatit

Alektinibi ja sen pääasiallinen aktiivinen metaboliitti M4 ovat *in vitro* effluksiproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä. Alektinibi ja M4 saattavat siksi suurentaa samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien pitoisuutta plasmassa. Kun alektinibia annetaan samanaikaisesti P-gp:n substraattien kanssa (esim. digoksiini, dabigatraanieteksilaaatti, topotekaani, sirolimuusi, everolimuusi, nilotinibi ja lapatinibi), suositellaan asianmukaista seurantaa.

BCRP:n substraatit

Alektinibi ja M4 ovat *in vitro* effluksiproteiini rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjiä. Alektinibi ja M4 saattavat siksi suurentaa samanaikaisesti annettujen BCRP:n substraattien pitoisuutta plasmassa. Kun alektinibia annetaan samanaikaisesti BCRP:n substraattien kanssa (esim. metotreksaatti, mitoksantroni, topotekaani ja lapatinibi), suositellaan asianmukaista seurantaa.

CYP:n substraatit

In vitro alektinibilla ja M4:llä on heikko CYP3A4:ää aikariippuvasti estävä vaikutus ja alektinibi indusoi kliinisinä pitoisuuksina heikosti CYP3A4:ää ja CYP2B6:ta.

Useat 600 mg:n alektinibiannokset eivät vaikuttaneet herkän CYP3A:n substraatin midatsolaamin (2 mg) altistukseen. Samanaikaisesti käytettyjen CYP3A:n substraattien annosta ei siksi tarvitse muuttaa.

CYP2B6:n ja PXR:n säätelemien entsyymien indusoitumisen riskiä ei CYP3A4:ää lukuun ottamatta voida kokonaan sulkea pois. Samanaikaisesti annosteltavien suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden teho voi heikentyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tuloa Alecensa-hoidon aikana. Alecensa-hoitoa saavien naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta

ehkäisymenetelmää sekä hoidon aikana että vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen Alecensa-annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Alecensan käytöstä raskaana oleville naisille. Alecensa saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Jos naispotilas tulee raskaaksi Alecensa-hoidon aikana tai kolmen kuukauden aikana viimeisen Alecensa-annoksen jälkeen, hänen on otettava yhteyttä hoitavaan lääkäriin ja hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuneesta haitasta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö alektinibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Äitejä on kehotettava olemaan imettämättä Alecensa-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Eläimillä ei ole tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia Alecensan vaikutusten selvittämiseksi. Yleistä toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alecensa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajaessa tai koneita käyttäessä on noudatettava varovaisuutta, koska potilaille saattaa tulla oireista bradykardiaa (esim. pyörtyminen, heitehuimaus, hypotensio) tai näköhäiriöitä Alecensa-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jäljempänä esitetyt tiedot kuvastavat Alecensa-altistusta 405:llä edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavalla potilaalla, jotka olivat mukana yhdessä satunnaistetussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (BO28984) ja kahdessa vaiheen II yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa (NP28761, NP28673). Potilaat saivat suositusannoksen 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaiheen II kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673; N = 253) Alecensa-altistuksen keston mediaani oli 11 kuukautta. Tutkimuksessa BO28984 (ALEX; N = 152) Alecensa-altistuksen keston mediaani oli 17,9 kuukautta, kun taas kritsotiniibialtistuksen keston mediaani oli 10,7 kuukautta.

Yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat ummetus (35%), turvotus (30%, mukaan lukien perifeerinen turvotus, turvotus, yleistynyt turvotus, silmäluomien turvotus, periorbitaalinen turvotus, kasvojen turvotus ja paikallinen turvotus) ja lihassärky (28%, mukaan lukien lihassärky ja muskuloskeletaalin kipu).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi kahdessa vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa (NP28761, NP28673) ja yhdessä vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (BO28984; ALEX) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen Alecensa-hoitoa saaneilla potilailla.

Taulukossa 3 luetellut haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyssluokittain seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutusten yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Alecensa-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984; N = 405) ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

| Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus (MedDRA-luokka) | Alecensa N = 405 | | |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| | Kaikki vaikeusasteet (%) | Esiintyvyyssluokka (kaikki vaikeusasteet) | Vaikeusasteet 3-4 (%) |
| Veri ja imukudos | | | |
| Anemia ¹⁾ | 17 | Hyvin yleinen | 3,0 |
| Hermosto | | | |
| Makuhäiriö ²⁾ | 5,2 | Yleinen | 0,2 |
| Silmät | | | |
| Näköhäiriöt ³⁾ | 8,6 | Yleinen | 0 |
| Sydän | | | |
| Bradykardia ⁴⁾ | 8,9 | Yleinen | 0 |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | |
| Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti | 0,7 | Melko harvinainen | 0,2 |
| Ruoansulatuselimistö | | | |
| Ummetus | 35 | Hyvin yleinen | 0 |
| Pahoinvointi | 19 | Hyvin yleinen | 0,5 |
| Ripuli | 16 | Hyvin yleinen | 0,7 |
| Oksentelu | 11 | Hyvin yleinen | 0,2 |
| Stomatiitti ⁵⁾ | 3,0 | Yleinen | 0 |
| Maksa ja sappi | | | |
| Suurentunut bilirubiinipitoisuus ⁶⁾ | 18 | Hyvin yleinen | 3,2 |
| Suurentunut ASAT-arvo | 15 | Hyvin yleinen | 3,7 |
| Suurentunut ALAT-arvo | 14 | Hyvin yleinen | 3,7 |
| Suurentunut alkalisen fosfaatin arvo** | 6,2 | Yleinen | 0,2 |
| Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ⁷⁾ | 0,7 | Melko harvinainen | 0,7 |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | |
| Ihottuma ⁸⁾ | 18 | Hyvin yleinen | 0,5 |
| Valoyliherkkyys | 9,1 | Yleinen | 0,2 |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | |
| Lihassärky ⁹⁾ | 28 | Hyvin yleinen | 0,7 |
| Suurentunut kreatiiniinipitoisuus | 10 | Hyvin yleinen | 3,2 |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | |
| Suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus | 7,2 | Yleinen | 0,7* |
| Akuutti munuaisvaurio | 1,0 | Yleinen | 1,0* |

| Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus (MedDRA-luokka) | Alecensa N = 405 | | |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| | Kaikki vaikeusasteet (%) | Esiintyvyyssluokka (kaikki vaikeusasteet) | Vaikeusasteet 3-4 (%) |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | |
| Turvotus ¹⁰⁾ | 30 | Hyvin yleinen | 0,7 |
| Tutkimukset | | | |
| Painon nousu | 12 | Hyvin yleinen | 0,7 |

* Sisältää yhden vaikeusasteen 5 tapahtuman

** Suurentuneita alkalisin fosfataasin arvoja raportoitiin valmisteen markkinoille tulon jälkeen sekä vaiheen II ja vaiheen III kliinisissä pivotaalitutkimuksissa.

¹⁾ sisältää anemian ja pienentyneen hemoglobiinipitoisuuden

²⁾ sisältää makuhäiriöt ja heikentyneen makuaistin

³⁾ sisältää näön sumenemisen, näkökyvyn heikkenemisen, lasiaisellujat, heikentyneen näkö tarkkuuden, astenopian ja diplopiian

⁴⁾ sisältää bradykardian ja sinusbradykardian

⁵⁾ sisältää stomatiitin ja suun haavaumat

⁶⁾ sisältää suurentuneen veren bilirubiinipitoisuuden, hyperbilirubinemiaa ja suurentuneen konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden

⁷⁾ sisältää kaksi potilasta, joilla raportoitiin MedDRA-termi lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, sekä yhden potilaan, jolla raportoitiin vaikeusasteen 4 ASAT- ja ALAT-pitoisuuksien suureneminen ja jolla oli maksabiopsialla vahvistettu lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

⁸⁾ sisältää ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, aknetyyppisen ihottuman, eryteeman, yleistyneen ihottuman, papulaarisen ihottuman, kutisevan ihottuman, makulaarisen ihottuman ja ekfoliativisen ihottuman

⁹⁾ sisältää lihassärjyn ja muskuloskeletaalisia kivun

¹⁰⁾ sisältää perifeerisen turvotuksen, turvotuksen, yleistyneen turvotuksen, silmäluomien turvotuksen ja periorbitaalisen turvotuksen, kasvojen turvotuksen ja paikallisen turvotuksen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Alecensa-valmisteen turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen vaiheen III kliinisessä pivotaalitutkimuksessa BO28984 (ALEX) ja vaiheen II pivotaalitutkimuksissa (NP28761, NP28673). Oleelliset erot tutkimusten välillä kuvataan alla.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Alecensa-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi vaikea-asteista interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) yhdellä potilaalla kaikkiaan 405 Alecensa-hoitoa saaneesta potilaasta (0,2 %) oli interstitiaalinen keuhkosairaus, jonka vaikeusaste oli 3 ja joka johti Alecensa-hoidon keskeyttämiseen. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa BO28984 vaikeusasteen 3 tai 4 interstitiaalista keuhkosairautta / pneumoniittia ei havaittu Alecensa-hoitoa saaneilla potilailla, mutta havaittiin 2,0 %:lla kritsotinibia saaneista potilaista. Interstitiaalinen keuhkosairaus ei johtanut näissä kliinisissä tutkimuksissa yhtenkään potilaan kuolemaan. Potilaita pitää tarkkailla pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksatoksisuus

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) kahdella potilaalla, joilla oli vaikeusasteen 3–4 suurentuneet ASAT/ALAT-arvot, vahvistettiin maksabiopsian avulla olevan lääkeaineen aiheuttama maksavaurio. Lisäksi yhdellä potilaalla oli vaikeusasteen 4 haittavaikutuksena lääkkeestä aiheutunut maksavaurio. Kahdessa näistä tapauksista Alecensa-hoito keskeytettiin. Alecensa-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) haittavaikutuksina suurentuneita ASAT- ja ALAT-arvoja (suurentuneita ASAT-arvoja 15 %:lla potilaista ja suurentuneita ALAT-arvoja 14 %:lla potilaista). Suurin osa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan luokkaa 1 tai 2, ja vaikeusasteen ≥ 3 suurentuneita ASAT-arvoja raportoitiin 3,7 %:lla potilaista ja ALAT-arvoja 3,7 %:lla potilaista. Tapahtumat ilmaantuivat yleensä kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana, ne olivat tavallisesti ohimeneviä ja hävisivät, kun Alecensa-hoito keskeytettiin tilapäisesti (ASAT-arvojen osalta 1,5 %:lla potilaista ja ALAT-arvojen osalta 3,0 %:lla potilaista) tai annosta pienennettiin (ASAT-arvojen osalta 2,2 %:lla potilaista ja ALAT-

arvojen osalta 1,2 %:lla potilaista). Alecensa-hoito piti lopettaa suurentuneiden ASAT-arvojen vuoksi 1,2 %:lla potilaista ja suurentuneiden ALAT-arvojen vuoksi 1,5 %:lla potilaista. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa BO28984 vaikeusasteen 3 tai 4 suurentuneita ALAT-arvoja tai ASAT-arvoja havaittiin kumpiakin 5 %:lla Alecensa-hoitoa saavista potilaista verrattuna 15 %:iin (ALAT-arvoja) ja 11 %:iin (ASAT-arvoja) kritsotinibihoitoa saaneista potilaista.

Alecensa-hoitoa kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) saaneista potilaista 18 %:lla raportoitiin haittavaikutuksena suurentuneita bilirubiinipitoisuuksia. Suurin osa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan luokkaa 1 tai 2, ja vaikeusasteen 3 tapahtumia raportoitiin 3,2 %:lla potilaista. Tapahtumat ilmaantuivat yleensä kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana, ne olivat tavallisesti ohimeneviä, ja valtaosa hävisi, kun annosta muutettiin. Suurentunut bilirubiinipitoisuus johti 5,2 %:lla potilaista annosmuutoksiin, ja 1,5 %:lla potilaista Alecensa-hoito piti lopettaa suurentuneiden bilirubiinipitoisuuksien vuoksi. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa BO28984 vaikeusasteen 3 tai 4 suurentuneita bilirubiinipitoisuuksia todettiin 3,3 %:lla Alecensa-hoitoa saavista potilaista, kun taas kritsotinibihoitossa niitä ei todettu yhdelläkään potilaalla.

ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista kolminkertaisiksi tai yli kolminkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja samaan aikaan kokonaisbilirubiiniarvojen suurenemista kaksinkertaisiksi tai yli kaksinkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden alkalisen fosfataasin pitoisuuksien säilyessä normaaleina ilmeni yhdellä potilaalla Alecensa-valmisteeseen kliinisissä tutkimuksissa.

Potilaiden maksan toimintaa sekä ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia pitää seurata kohdassa 4.4. esitetyllä tavalla ja hoitaa kohdassa 4.2 annettujen suositusten mukaisesti.

Bradykardia

Alecensa-hoitoa kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) saaneilla potilailla on raportoitu vaikeusasteeltaan luokan 1 tai 2 bradykardiaa (8,9 %). Yhdelläkään potilaalla ei ollut vaikeusasteen ≥ 3 tapahtumia. 66 potilaalla kaikkiaan 365 Alecensa-hoitoa saaneesta potilaasta (18 %) sydämen syketiheys oli annoksen ottamisen jälkeen alle 50 lyöntiä minuutissa. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa BO28984 Alecensa-hoitoa saaneista potilaista 15 %:lla sydämen syketiheys oli annoksen ottamisen jälkeen alle 50 lyöntiä minuutissa verrattuna 20 %:iin kritsotinibia saaneista potilaista. Potilaat, joille kehittyi oireista bradykardiaa, pitää hoitaa kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen suositusten mukaisesti. Bradykardia ei johtanut Alecensa-hoidon keskeyttämiseen.

Vaikea lihassärky ja kreatiiniikinaasiarvojen kohoaminen

Alecensa-hoitoa kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) saaneilla potilailla on raportoitu lihassärkyä (28 %), mukaan lukien lihassärkytapahtumia (22 %) ja muskuloskeletaalista kipua (7,4 %). Suurin osa tapahtumista oli vaikeusasteeltaan luokkaa 1 tai 2, ja kolmen potilaan (0,7 %) tapahtuma oli vaikeusasteeltaan luokkaa 3. Alecensa-annosta oli tarpeen muuttaa näiden haittavaikutusten vuoksi vain kahdella potilaalla (0,5 %). Lihassärky ei johtanut Alecensa-hoidon keskeyttämiseen. Kreatiiniikinaasiarvojen kohoamista ilmeni Alecensa-valmisteeseen kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) 43 %:lla 362 potilaasta, joiden kreatiiniikinaasin laboratoriotulokset olivat saatavilla. Vaikeusasteen 3 kreatiiniikinaasin kohoamisen ilmaantuvuus oli 3,7 %. Mediaaniaika vaikeusasteen 3 kreatiiniikinaasiarvojen nousuun oli kaikissa tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) 14 päivää. Kreatiiniikinaasiarvojen noususta johtuvia annosmuutoksia tehtiin 3,2 %:lle potilaista, mutta kreatiiniikinaasiarvojen nousu ei johtanut Alecensa-hoidon keskeyttämiseen. Kliinisessä tutkimuksessa BO28984 ei raportoitu vaikea-asteista lihassärkyä. Vaiheen III kliinisessä pivotaalitutkimuksessa BO28984 (ALEX) vaikeusasteen 3 kreatiiniikinaasiarvojen kohoamista raportoitiin 2,6 %:lla Alecensa-hoitoa saaneista potilaista ja 1,3 %:lla kritsotinibihoitoa saaneista potilaista. Ajan mediaani vaikeusasteen 3 kreatiiniikinaasiarvojen kohoamiseen oli Alecensa-hoitoa saaneilla 27,5 vuorokautta ja kritsotinibihoitoa saaneilla 369 vuorokautta.

Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

Ummetus (35 %), pahoinvointi (19 %), ripuli (16 %) ja oksentelu (11 %) olivat yleisimmin raportoidut ruoansulatuskanavan haittavaikutukset. Suurin osa tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia; vaikeusasteen 3 tapahtumia raportoitiin ripulin (0,7 %), pahoinvoinnin (0,5 %) ja

oksentelun (0,2 %) osalta. Nämä tapahtumat eivät johtaneet Alecensa-hoidon keskeyttämiseen. Mediaaniaika ummetuksen, pahoinvoinnin, ripulin ja/tai oksentelun alkamiseen kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (NP28761, NP28673, BO28984) oli 21 päivää. Tapahtumien esiintymistiheys harveni ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa BO28984 yhdellä Alecensa-haaran potilaalla (0,2 %) oli vaikeusasteen 4 pahoinvointia. Kritsotinibihaarassa vaikeusasteen 3 ja 4 pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli 3,3 %, oksentelun ilmaantuvuus oli 3,3 % ja ripulin ilmaantuvuus oli 2,0 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksen saanutta potilasta pitää tarkkailla huolellisesti, ja yleinen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Alecensa-yliannoksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE36.

Vaikutusmekanismi

Alektinibi on erittäin selektiivinen ja voimakas ALK- ja RET-tyrosiinikinaasin estäjä. ALK-tyrosiinikinaasin aktiivisuuden estyminen johti prekliinisissä tutkimuksissa signaalireittien, STAT 3 ja PI3K/AKT mukaan lukien, alavirran estymiseen ja solukuoleman (apoptoosin) induktioon.

Alektinibilla osoitettiin aktiivisuutta *in vitro* ja *in vivo* ALK-entsyymin mutatoituneita muotoja vastaan, kritsotinibiresistenssiä aiheuttavat mutaatiot mukaan lukien. Alektinibin pääasiallisella metaboliitilla (M4) on todettu *in vitro* samankaltainen vaikutus ja aktiivisuus.

Alektinibi ei prekliinisten tietojen perusteella ole p-glykoproteiinin eikä BCRP:n substraatti. P-glykoproteiini ja BCRP ovat kumpikin uloskuljettajia (effluksiproteiineja) veri-aivoesteessä, ja alektinibi kykenee siksi jakautumaan keskushermostoon ja säilymään siellä.

Kliininen teho ja turvallisuus

ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Alecensa-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa tutkittiin maailmanlaajuisessa vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (BO28984, ALEX) ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Kaikilta potilailta edellytettiin ennen tutkimukseen satunnaistamista keskitetysti tehty ALK-proteiinin ilmentymisen testaus kudosnäytteestä Ventana anti-ALK (D5F3) -immunohistokemiallisella (IHC) menetelmällä.

Vaiheen III tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 303 potilasta, joista 151 potilasta satunnaistettiin kritsotinibihaaraan ja 152 potilasta satunnaistettiin Alecensa-haaraan. Alecensa-haarassa potilaat saivat Alecensa-valmistetta suun kautta suositeltuina annoksina 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Satunnaistamisen ositustekijöitä olivat ECOG-suorituskykypisteet (0/1 vs. 2), etninen tausta (aasialainen vs. muu kuin aasialainen) ja lähtötilanteessa olleet etäpesäkkeet keskushermostossa (kyllä vs. ei). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli Alecensa-hoidon paremmuuden osoittaminen krittisotiniibiin verrattuna, mitä mitattiin tutkijan RECIST 1.1 -kriteerein arvioiman etenemisvapaan ajan (PFS) perusteella. Alecensa-haaran lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet olivat iän mediaani 58 vuotta (krittisotiniibihaarassa 54 vuotta), 55 % naisia (krittisotiniibihaarassa 58 %), 55 % muita kuin aasialaistaustaisia (krittisotiniibihaarassa 54 %), 61 % tupakoimattomia (krittisotiniibihaarassa 65 %), 93 %:lla ECOG-suorituskykypisteet 0 tai 1 (krittisotiniibihaarassa 93 %), 97 %:lla levinneisyysasteen IV tauti (krittisotiniibihaarassa 96 %), 90 %:lla adenokarsinoma histologia (krittisotiniibihaarassa 94 %), 40 %:lla lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa (krittisotiniibihaarassa 38 %) ja 17 % saanut aiemmin keskushermoston sädehoitoa (krittisotiniibihaarassa 14 %).

Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätetapahtuma primaarianalyysissa, jossa osoitettiin tutkijan arvion perusteella tilastollisesti merkitsevä paraneminen taudin etenemisvapaassa ajassa. Yhteenveto tehoa koskevista tiedoista esitetään taulukossa 4, ja Kaplan–Meier-käyrä tutkijan arvioimasta taudin etenemisvapaasta ajasta esitetään kuviossa 1.

Taulukko 4 Yhteenveto tutkimuksen BO28984 (ALEX) tehoa koskevista tuloksista

| | Krittisotiniibi N = 151 | Alecensa N = 152 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Seurannan keston mediaani (kuukautta) | 17,6 (vaihteluväli 0,3–27,0) | 18,6 (vaihteluväli 0,5–29,0) |
| Ensisijainen tehoa koskeva parametri | | |
| Etenemisvapaa aika (PFS) (tutkijan arvio) Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia n (%) Mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | 102 (68 %) 11,1 [9,1; 13,1] | 62 (41 %) NE [17,7; NE] |
| Riskisuhde (HR) [95 %:n luottamusväli] Ositetun log-rank-testin p-arvo | | 0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001 |
| Toissijainen tehoa koskeva parametri | | |
| Etenemisvapaa aika (PFS) (riippumattoman arviointikomitean arvio)* Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia n (%) Mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | 92 (61 %) 10,4 [7,7; 14,6] | 63 (41 %) 25,7 [19,9; NE] |
| Riskisuhde (HR) [95 %:n luottamusväli] Ositetun log-rank-testin p-arvo | | 0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001 |

| | Kritsotinibi N = 151 | Alecensa N = 152 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aika keskushermostoon etenemiseen (riippumattoman arviointikomitean arvio)*, ** Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia n (%) Syyspesifinen riskisuhde (HR) [95 %:n luottamusväli] Ositetun log-rank-testin p-arvo Keskushermostoon etenemisen 12 kuukauden kumulatiivinen ilmaantuvuus (riippumattoman arviointikomitean arvio) [95 %:n luottamusväli] | 68 (45 %) 41,4 % [33,2; 49,4] | 18 (12 %) 0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001 9,4 % [5,4; 14,7] |
| Kokonaisvaste (ORR) (tutkijan arvio)*, *** Vasteen saaneita n (%) [95 %:n luottamusväli] | 114 (75,5 %) [67,8; 82,1] | 126 (82,9 %) [76,0; 88,5] |
| Kokonaiselinaika* Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia n (%) Mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | 40 (27 %) NE [NE; NE] | 35 (23 %) NE [NE; NE] |
| Riskisuhde (HR) [95 %:n luottamusväli] | 0,76 [0,48; 1,20] | |
| Vasteen kesto (DOR) (tutkijan arvio) Mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | N = 114 11,1 [7,9; 13,0] | N = 126 NE [NE; NE] |
| Keskushermoston kokonaisvaste (CNS-ORR) potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olleita etäpesäkkeitä keskushermostossa Vasteen keskushermostossa saaneita n (%) [95 %:n luottamusväli] Kokonaisvasteen keskushermostossa saaneita n (%) Vasteen kesto keskushermostossa, mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | 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] |

| | Kritsotinibi N = 151 | Alecensa N = 152 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Keskushermoston kokonaisvaste (CNS-ORR) potilailla, joilla oli lähtötilanteessa keskushermostossa etäpesäkkeitä, jotka olivat ja eivät olleet mitattavissa (riippumattoman arviointikomitean arvio) | N = 58 | N = 64 |
| Vasteen keskushermostossa saaneita n (%) [95 %:n luottamusväli] | 15 (25,9 %) [15,3; 39,0] | 38 (59,4 %) [46,4; 71,5] |
| Täydellisen vasteen (CR) keskushermostossa saaneita n (%) | 5 (9 %) | 29 (45 %) |
| Vasteen kesto keskushermostossa (CNS-DOR), mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | 3,7 [3,2, 6,8] | NE [17,3, NE] |

* Hierarkkisen testauksen keskeisten toissijaisten päätapahtumien osio

** Kilpaileva riskianalyysi etenemisestä keskushermostossa, systeemisestä etenemisestä ja kuolemasta kilpailevina tapahtumina

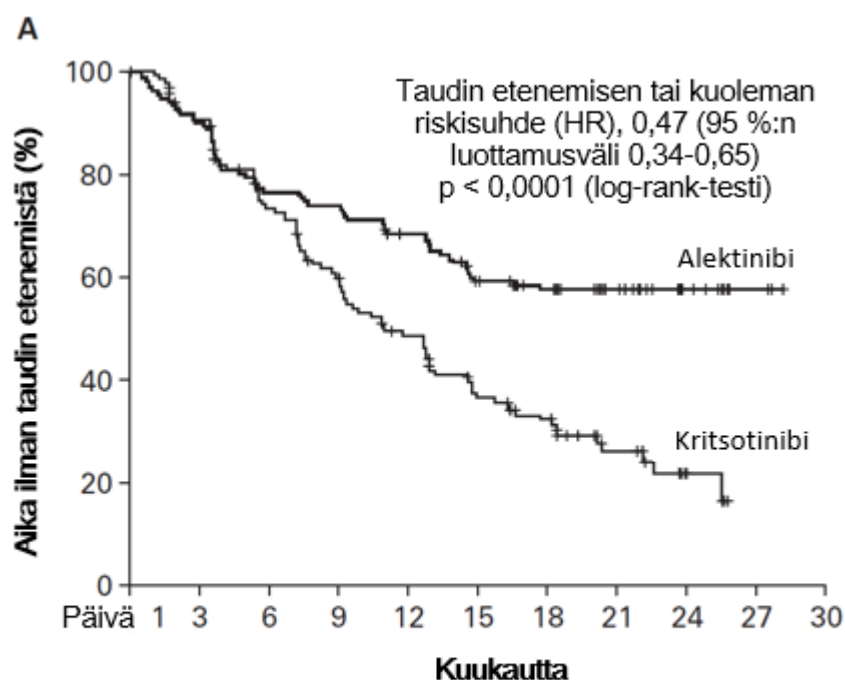
*** 2 potilaalla kritsotinibihaarassa ja 6 potilaalla alektinibihaarassa oli täydellinen vaste

NE = ei arvioitavissa (not estimable), CNS= central nervous system, PFS= Progression Free Survival (etenemisvapaa aika), ORR= Objective Response Rate (kokonaisvaste)

DOR=Duration Of Response (vasteen kesto), HR = hazard ratio (riskisuhde)

Taudin etenemisvapaa aika potilailla, joilla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa (riskisuhde [HR] = 0,40, 95 %:n luottamusväli: 0,25–0,64, etenemisvapaan ajan mediaani Alecensa-hoitohaarassa = NE, 95 %:n luottamusväli: 9,2–NE, etenemisvapaan ajan mediaani kritsotinibihoitohaarassa = 7,4 kuukautta, 95 %:n luottamusväli: 6,6–9,6) ja joilla ei ollut lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa (riskisuhde [HR] = 0,51, 95 %:n luottamusväli: 0,33–0,80, etenemisvapaan ajan mediaani Alecensa-hoitohaarassa = NE, 95 %:n luottamusväli: NE, NE, etenemisvapaan ajan mediaani kritsotinibihoitohaarassa = 14,8 kuukautta, 95 %:n luottamusväli: 10,8–20,3), osoitti kummassakin osajoukossa, että Alecensa-hoidon hyöty oli kritsotinibihoitoa suurempi.

Kuvio 1. Kaplan–Meierin kuvaaja tutkijan arvioimasta etenemisvapaasta ajasta tutkimuksessa BO28984 (ALEX)



Riskipotilaiden lkm

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

Kritisotinibihoitoa aiemmin saaneet potilaat

Alecensan turvallisuutta ja tehoa ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet kritisotinibihoitoa, tutkittiin kahdessa vaiheen I/II kliinisessä tutkimuksessa (NP28673 ja NP28761).

NP28673

Tutkimus NP28673 oli vaiheen I/II yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC) ja joiden syöpä oli aiemmin edennyt kritisotinibihoiton aikana. Potilaat olivat mahdollisesti saaneet aiemmin kritisotinibin lisäksi myös solunsalpaajahoidon. Tutkimuksen vaiheen II osassa oli mukana yhteensä 138 potilasta, jotka saivat Alecensa-valmistetta suun kautta suositusannoksina 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli arvioida Alecensa-hoidon tehoa kokonaisvasteella (Objective Response Rate, ORR), joka perustui riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) keskitettyyn arvioon koko potilasjoukosta (sytotoksisilla solunsalpaajilla hoidetuilla ja hoitamattomilla). Arviointiin käytettiin kiinteissä kasvaimissa todetun vasteen arviointiin tarkoitettujen kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) versiota 1.1. Toinen ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman arviointikomitean RECIST 1.1 -kriteereitä käyttäen tekemä keskitetty arvio kokonaisvasteesta potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa sytotoksisilla solunsalpaajilla. Tilastollisesti merkitsevä tulos saavutettaisiin, jos arvioidun ORR:n luottamusvälin alaraja ylittäisi etukäteen määritellyn 35 %:n kynnyksen.

Potilaiden demografiset ominaisuudet olivat yhdenmukaiset ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavan potilasjoukon kanssa. Koko tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet olivat: valkoihoisia 67 %, aasialaisia 26 %, naisia 56 % ja iän mediaani 52 vuotta. Suurimmalla osalla potilaista (70 %) ei ollut tupakointitaustaa. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1 90,6 %:lla potilaista ja 2 9,4 %:lla potilaista.

Potilaiden tullessa mukaan tutkimukseen 99 %:lla potilaista oli graduksen IV syöpä, 61 %:lla oli etäpesäkkeitä aivoissa ja 96 %:lla potilaista oli adenokarsinoomaksi luokiteltuja kasvaimia. Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 20 %:lla syöpä oli edennyt pelkän kritsotinibihoidon aikana ja 80 %:lla syöpä oli edennyt kritsotinibista ja vähintään yhdestä solunsalpaajasta koostuneen hoidon aikana.

Tutkimus NP28761

Tutkimus NP28761 oli vaiheen I/II yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ALK-positiivinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC) ja joiden syöpä oli aiemmin edennyt kritsotinibihoidon aikana. Potilaat olivat mahdollisesti saaneet aiemmin kritsotinibin lisäksi myös solunsalpaajahoitoa. Tutkimuksen vaiheen II osassa oli mukana yhteensä 87 potilasta, jotka saivat Alecensa-valmistetta suun kautta suositusannoksina 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli arvioida Alecensa-hoidon tehoa kokonaisvasteella (ORR), joka perustui riippumattoman arviointikomitean RECIST-versiolla 1.1 tekemään keskitettyyn arvioon. Tilastollisesti merkitsevä tulos saavutettaisiin, jos arvioidun ORR:n luottamusvälin alaraja ylittäisi etukäteen määritellyn 35 %:n kynnyksen.

Potilaiden demografiset ominaisuudet olivat yhdenmukaiset ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavan potilasjoukon kanssa. Koko tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet olivat: valkoihoisia 84 %, aasialaisia 8 %, naisia 55 %. Iän mediaani oli 54 vuotta. Suurimmalla osalla potilaista (62 %) ei ollut tupakointitaustaa. ECOG-suorituskykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1 89,7 %:lla potilaista ja 2 10,3 %:lla potilaista. Potilaiden tullessa mukaan tutkimukseen 99 %:lla potilaista oli graduksen IV syöpä, 60 %:lla oli etäpesäkkeitä aivoissa ja 94 %:lla potilaista oli adenokarsinoomaksi luokiteltuja kasvaimia. Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 26 %:lla syöpä oli edennyt pelkän kritsotinibihoidon aikana ja 74 %:lla syöpä oli edennyt kritsotinibista ja vähintään yhdestä solunsalpaajasta koostuneen hoidon aikana.

Yhteenveto tutkimusten NP28673 ja NP28761 tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista esitetään Taulukossa 5. Yhteenveto keskushermostoa koskevien päätetapahtumien yhdistetystä analyysistä esitetään Taulukossa 6.

Taulukko 5. Tehoa koskevat tulokset tutkimuksista NP28673 ja NP28761

| | NP28673 Alecensa 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa | NP28761 Alecensa 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Seurannan keston mediaani (kuukautta) | 21 (vaihteluväli 1–30) | 17 (vaihteluväli 1–29) |
| Ensisijaiset tehon parametrit | | |
| Kokonaisvaste (ORR, riippumattoman arviointikomitean arvio) potilasjoukossa, jossa vaste oli arvioitavissa | N = 122 ^a | N = 67 ^b |
| Vasteen saaneita N (%) [95 %:n luottamusväli] | 62 (50,8 %) [41,6 % – 60,0 %] | 35 (52,2 %) [39,7 % – 64,6 %] |
| Kokonaisvaste (ORR, riippumattoman arviointikomitean arvio) potilailla, joita oli aiemmin hoidettu kemoterapialla | N = 96 | |
| Vasteen saaneita N (%) [95 %:n luottamusväli] | 43 (44,8 %) [34,6 % – 55,3 %] | |
| Toissijaiset tehon parametrit | | |
| Vasteen kesto (DOR, riippumattoman arviointikomitean arvio) | N = 62 | N = 35 |
| Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia N (%) | 36 (58,1 %) | 20 (57,1 %) |
| Mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli] | 15,2 [11,2–24,9] | 14,9 [6,9–NE] |
| Etenemisvapaa aika (PFS, riippumattoman arviointikomitean arvio) | N = 138 | N = 87 |
| Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia N (%) | 98 (71,0 %) | 58 (66,7 %) |
| Keston mediaani (kuukautta) [95 % luottamusväli] | 8,9 [5,6–12,8] | 8,2 [6,3–12,6] |

NE = ei arvioitavissa (not estimable); kokonaisvaste = ORR, Objective Response Rate; vasteen kesto = DOR, Duration Of Response; etenemisvapaa aika = PFS, Progression Free Survival.

^a 16 potilaalla ei ollut riippumattoman arviointikomitean mukaan mitattavissa sairautta lähtötilanteessa, eikä näitä potilaita sisällytetty potilasjoukkoon, jonka vaste oli arvioitavissa.

^b 20 potilaalla ei ollut riippumattoman arviointikomitean mukaan mitattavissa olevaa sairautta lähtötilanteessa, eikä näitä potilaita sisällytetty potilasjoukkoon, jonka vaste oli arvioitavissa.

Tutkimusten NP28673 ja NP28761 kokonaisvastetta osoittavat tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa potilaiden lähtötilanteen ominaisuuksiin (kuten ikä, sukupuoli, rotu, ECOG-suorituskykyluokka, keskushermoston etäpesäkkeet ja aiempi solunsalpaajahoito) perustuvissa osajoukoissa etenkin kun huomioidaan, että joissakin osajoukoissa potilaita oli vähän.

Taulukko 6. Yhteenveto tutkimusten NP28673 ja NP28761 keskushermostoa koskevien päätapahtumien yhdistetystä analyysistä

| Keskushermostoa koskevat parametrit (NP28673 ja NP28761) | Alecensa 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olleita keskushermoston leesioita | N = 50 |
| Keskushermostoa koskeva kokonaisvaste (CNS ORR, riippumattoman arviointikomitean arvio) | 32 (64,0 %) [49,2 %–77,1 %] |
| Vasteen saaneita (%) | 11 (22,0 %) |
| [95 %:n luottamusväli] | 21 (42,0 %) |
| Täydellinen vaste | |
| Osittainen vaste | |
| Keskushermoston leesioissa todetun vasteen kesto (CNS DOR, riippumattoman arviointikomitean arvio) | N = 32 18 (56,3 %) |
| Niiden potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia (%) | |
| Mediaani (kuukautta) | 11,1 |
| [95 %:n luottamusväli] | [7,6–NE] |

Keskushermosto = CNS, Central Nervous System; kokonaisvaste = ORR, Objective Response Rate; vasteen kesto = DOR, Duration of Response; NE = ei arvioitavissa (not estimable)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Alecensan käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien keuhkosityövän (pienisoluisen ja ei-pienisoluisen syövän) hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Alektinibin ja sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin (M4) farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ALK-positiivista ei-pienisoluisesta keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ja terveillä tutkittavilla. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella alektinibin vakaan tilan geometriset keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat C_{max} n. 665 ng/ml (44,3 %), C_{min} n. 572 ng/ml (47,8 %) ja AUC_{0-12hr} n. 7430 ng*h/ml (45,7 %). M4:n vakaan tilan geometriset keskiarvot olivat C_{max} n. 246 ng/ml (45,4 %), C_{min} n. 222 ng/ml (46,6 %) ja AUC_{0-12h} n. 2810 ng*h/ml (45,9 %).

Imeytyminen

ALK-positiivista ei-pienisoluisesta keuhkosityöpää sairastaville potilaille aterian jälkeen suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 600 mg:n alektinibiannos imeytyi ja T_{max} saavutettiin noin 4–6 tunnissa.

Alektinibin vakaa tila saavutetaan 600 mg kaksi kertaa päivässä jatkuvasti annettavilla annoksilla 7 päivän kuluessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa otettujen 600 mg:n annosten kertymissuhde oli noin kuusinkertainen. Populaatiofarmakokineettinen analyysi tukee alektinibin suhdetta annokseen koko annosalueella 300–900 mg aterian jälkeen otettuna.

Alektinibikapseleiden absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä tutkittavilla aterian jälkeen 36,9 % (90 %:n luottamusväli: 33,9 %, 40,3 %).

Suun kautta runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian yhteydessä otetun kerta-annoksen 600 mg jälkeen alektinibin ja M4:n altistus suureni noin kolminkertaiseksi paastotilaan verrattuna (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Alektinibi ja sen pääasiallinen metaboliitti M4 sitoutuvat vaikuttavan aineen pitoisuudesta riippumatta voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 99 %). Ihmisen veressä ja plasmassa olevien pitoisuuksien suhteen keskiarvo *in vitro* on kliinisesti oleellisilla pitoisuuksilla alektinibin osalta 2,64 ja M4:n osalta 2,50.

Laskimoon annetun alektinibin vakaan tilan jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (V_{ss}) oli 475 l, mikä viittaa siihen, että alektinibi jakautuu laajasti kudoksiin.

In vitro -tietojen perusteella alektinibi ei ole P-gp:n substraatti. Alektinibi ja M4 eivät ole BCRP:n tai orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1/B3:n substraatteja.

Biotransformaatio

Metaboliatutkimukset *in vitro* osoittivat, että CYP3A4 on alektinibin ja sen päämetaboliitin M4:n metaboliaa välittävä pääasiallinen CYP-isoentsyymi. Sen arvioidaan vastaavan 40–50 %:sta alektinibin metaboliaa. Ihmisellä tehdyn massataseutkimuksen tulokset osoittivat, että alektinibi ja M4 olivat pääasialliset plasmassa kiertävät fraktiot ja että ne käsittivät yhdessä noin 76 % plasmassa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta. Metaboliitin ja kanta-aineen suhteen geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa on 0,399.

Metaboliitti M1b:tä havaittiin vähäisempänä metaboliittina *in vitro* ja terveiden tutkittavien plasmasta. Metaboliitti M1b:n ja sen vähäisemmän isomeerin M1a:n muodostumista katalysoivat todennäköisesti CYP-isoentsyymit (muut isoentsyymit kuin CYP3A) ja aldehydidehydrogenaasi (ALDH) yhdessä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, ettei alektinibi eikä sen aktiivinen pääasiallinen metaboliitti (M4) estä CYP1A2:tä, CYP2B6:tä, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää tai CYP2D6:tä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla. Alektinibi ei estänyt OATP1B1:tä/ OATP1B3:a, OAT1:tä, OAT3:a eikä OCT2:tä kliinisesti oleellisina pitoisuuksina *in vitro*.

Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun ¹⁴C-leimatun alektinibikerta-annoksen jälkeen suurin osa radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (keskimäärin todettu määrä 97,8 %), ja vain pieni osa erittyi virtsaan (keskimäärin todettu määrä 0,46 %). Ulosteeseen erittyneestä osuudesta 84 % oli muuttumatonta alektinibia ja 5,8 % oli M4:ää.

Alektinibin näennäinen puhdistuma (Cl/F) oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 81,9 l/tunti. Alektinibin yksilöllisen eliminaation puoliintumisajan estimaattien geometrinen keskiarvo oli 32,5 tuntia. M4-metaboliitin vastaavat arvot olivat 217 l/tunti ja 30,7 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Muuttumattomana aineena virtsaan erittyneen alektinibin ja aktiivisen metaboliitin M4:n määrä on hyvin pieni (< 0,2 % annoksesta). Alektinibin ja M4:n altistukset olivat populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samankaltaiset sekä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla että potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Alektinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Alektinibin eliminaatio tapahtuu pääasiassa maksassa metaboloitumalla, joten maksan vajaatoiminta saattaa suurentaa alektinibin ja/tai sen pääasiallisen metaboliitin M4:n pitoisuuksia plasmassa. Alektinibin ja M4:n altistukset olivat populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samankaltaiset lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali.

Vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville suun kautta annetun 300 mg:n alektinibikerta-annoksen jälkeen alektinibin C_{\max} -arvo oli sama ja AUC_{inf} -arvo suureni 2,2-kertaiseksi kaltaistettujen terveiden tutkittavien näihin parametreihin verrattuna. M4:n C_{\max} -arvo oli 39 % ja AUC_{inf} -arvo oli 34 % pienempi, minkä seurauksena yhdistetty altistus alektinibille ja M4:lle (AUC_{inf}) oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,8-kertainen kaltaistettuihin terveisiin tutkittaviin verrattuna.

Maksan vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa oli mukana myös keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastanut ryhmä. Altistuksen alektinibille havaittiin olleen tässä ryhmässä hieman suurempi kaltaistettuihin terveisiin tutkittaviin verrattuna. Child-Pugh B -ryhmän tutkittavilla ei kuitenkaan yleensä todettu poikkeavuuksia bilirubiini- ja albumiinipitoisuudessa tai protrombiinijasssa. Tämä osoittaa, että he eivät välttämättä täysin edustaneet keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia, joiden metabolia on heikentynyt.

Iän, painon, rodun ja sukupuolen vaikutus

Iällä, painolla, rodulla ja sukupuolella ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta alektinibin ja M4:n systeemiseen altistukseen. Kliinisiin tutkimuksiin mukaan otettujen potilaiden paino oli 36,9–123 kg. Vaikeasti lihavista (> 130 kg) potilaista ei ole tietoja saatavissa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Alecensan karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageenisuus

Alektinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi). Se kuitenkin lisäsi hieman poikkeavuuksien lukumäärää *in vitro* kiinanhamsterin keuhkosoluissa tehdyssä sytogeneettisessä testissä, johon liittyi metabolian aktivaatio, samoin kuin rotan luuytimen mikrotumissa tehdyssä mikrotumakokeessa. Mikrotumainduktion mekanismi oli poikkeava kromosomin segregatio (aneugeenisuus) eikä klastogeeninen vaikutus kromosomeihin.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Eläimillä ei ole tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia Alecensan vaikutusten selvittämiseksi. Yleistä toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin. Nämä tutkimukset tehtiin rotalla ja apinalla altistuksilla, jotka olivat rotalla vähintään 2,6-kertaiset ja apinalla vähintään 0,5-kertaiset ihmisen altistukseen nähden suositusannoksen 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa AUC -arvolla mitattuna.

Teratogeenisuus

Alektinibi aiheutti alkio-sikiötoksisuutta tiineille rotille ja kaniineille. Tiineille rotille alektinibi aiheutti täydellisiä alkioiden ja sikiöiden menetyksiä (keskenmenoja) altistuksilla, jotka olivat 4,5-kertaiset ihmisen AUC -altistukseen nähden, ja sikiöiden pienikokoisuutta, mihin liittyi luutumisen viivästyminen ja vähäisiä elinten poikkeavuuksia altistuksilla, jotka olivat 2,7-kertaiset ihmisen AUC -altistukseen nähden. Tiineille kaniineille alektinibi aiheutti alkioiden ja sikiöiden menetyksiä, sikiöiden pienikokoisuutta ja lisääntynyttä luustomuutosten esiintymistä altistuksilla, jotka olivat 2,9-kertaiset ihmisen suositusannosten AUC -altistukseen nähden.

Muut

Alektinibi absorboi 200–400 nm:n UV-valoa ja sillä osoitettiin fototoksisia vaikutuksia valoa koskevassa turvallisuuskokeessa *in vitro*, joka tehtiin UVA-säteilytetyssä hiiren fibroblastiviljelmässä.

Toistetuilla annoksilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa sekä rotan että apinan kohde-eliminä kliinisesti oleellisilla altistuksilla olivat mm. erytroidinen järjestelmä, maha-suolikanava sekä maksaan ja sappeen liittyvä järjestelmä.

Kun altistukset olivat suositusannoksen AUC -arvon perusteella vähintään 10–60 % ihmisen altistuksesta, havaittiin erytrosyyttien morfologisia poikkeavuuksia. Kun altistukset olivat

suositusannoksen AUC-arvon perusteella vähintään 20–120 % ihmisen altistuksesta, kummallakin lajilla havaittiin maha-suolikanavan limakalvon proliferatiivisen alueen laajenemista. Kun rotan ja/tai apinan altistukset olivat suositusannoksen AUC-arvon perusteella vähintään 20–30 % ihmisen altistuksesta, havaittiin suurentuneita maksan alkalisen fosfaatin (AFOS) ja suoran bilirubiinin pitoisuuksia sekä sapenjohtimen epiteelin vakuolisaatiota/rappeutumista/nekroosia ja hepatosyyttien suurenemista/fokaalista nekroosia.

Apinoilla on havaittu suunnilleen kliinisesti oleellisilla altistuksilla lievää hypotensiivistä vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Hydroksipropyyliselluloosa
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti
Karmelloosikalsium

Kapselin kuori

Hypromelloosi
Karrageeni
Kaliumkloridi
Titaanidioksidi (E 171)
Maissitärkkelys
Karnaubavaha

Painomuste

Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)
Karnaubavaha
Valkoinen shellakka
Glyserolimonooleaatit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkit:

Säilytä alkuperäispakkauksessa, ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset (PA/Al/PVC/Al), jotka sisältävät 8 kovaa kapselia.
Pakkauskoko: 224 kovaa kapselia (neljä 56 kovan kapselin pakkausta).

HDPE-purkki, jossa turvasuljin ja kiinteä kuivausaine.
Pakkauskoko: 240 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16. helmikuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. joulukuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KARTONKINEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alecensa 150 mg kovat kapselit
alektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää alektinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg:aa alektinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

224 kovaa kapselia (neljä 56 kovan kapselin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1169/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

alecensa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alecensa 150 mg kovat kapselit
alektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää alektinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg:aa alektinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

56 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1169/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

alecensa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alecensa 150 mg kovat kapselit
alektinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KARTONKINEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alecensa 150 mg kovat kapselit
alektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää alektinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg:aa alektinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

240 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1169/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

alecensa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alecensa 150 mg kovat kapselit
alektinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää alektinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg:aa alektinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

240 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1169/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Alecensa 150 mg kovat kapselit alektinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Alecensa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Alecensa-kapseleita
3. Miten Alecensa-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alecensa-kapselien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Alecensa on ja mihin sitä käytetään

Mitä Alecensa on

Alecensa on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena alektinibia.

Mihin Alecensa-kapseleita käytetään

Alecensa-kapseleita käytetään aikuisille ei-pienisoluisiksi keuhkosityövaksi kutsutun keuhkosityöpätyypin hoitoon. Sitä käytetään, jos

- keuhkosityöpä on ALK-positiivinen, mikä tarkoittaa sitä, että syöpäsoluissa on viallinen geeni, joka muodostaa ALK:ksi (ALK: anaplastinen lymfoomakinaasi) kutsuttua entsyymiä; ks. jäljempänä kohta ”Miten Alecensa vaikuttaa”
- ja keuhkosityöpä on pitkälle edennyt.

Alecensa-kapseleita voidaan määrätä ensimmäisenä hoitona keuhkosityöpään tai jos keuhkosityöpää on hoidettu aiemmin lääkkeellä, joka sisältää kritsotinibia.

Miten Alecensa vaikuttaa

Alecensa estää ALK-tyrosiinikinaasiksi kutsutun entsyymin toimintaa. Tämän entsyymin poikkeavat muodot (joita viallinen geeni muodostaa) edistävät syöpäsolujen kasvua. Alecensa saattaa hidastaa syöpäkasvaimen kasvua tai pysäyttää sen. Se saattaa myös pienentää syöpäkasvainta.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Alecensa vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Alecensa-kapseleita

Älä ota Alecensa-kapseleita

- jos olet allerginen alektinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Alecensa-kapseleita.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Alecensa-kapseleita

- jos sinulla on galaktoosi-intoleranssiksi, perinnölliseksi laktaasiinpuutokseksi tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriöksi kutsuttu perinnöllinen sairaus.

Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Alecensa-kapseleita.

Alecensa voi aiheuttaa haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille. Tällaisia ovat

- maksavaurio (maksatoksisuus). Lääkäri ottaa verikokeita ennen hoidon aloittamista, sen jälkeen kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen harvemmin. Näin tarkistetaan, ettei sinulla ole maksan toimintahäiriöitä Alecensa-hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee mitä tahansa seuraavista oireista: ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, kipu mahan alueen oikealla puolella, tumma virtsa, ihon kutina, näläntunteen väheneminen, pahoinvointi tai oksentelu, väsymyksen tunne, normaalia herkemmin ilmenevät verenvuodot tai mustelmat.
- hidas sydämen syke (bradykardia)
- keuhkotulehdus (pneumoniitti). Alecensa saattaa aiheuttaa hoidon aikana vaikea-asteista tai hengenvaarallista keuhkojen turpoamista (tulehduksen). Oireet saattavat olla samankaltaisia kuin keuhkosityövän oireet. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia oireita tai aiemmat oireet pahenevat. Tällaisia oireita voivat olla hengitysvaikeudet, hengästyneisyys tai limainen tai kuiva yskä tai kuume.
- kova kipu, arkuus tai heikkous lihaksissa (myalgia). Lääkäri ottaa verikokeita vähintään kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden ajan ja tarvittaessa Alecensa-hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee uusia lihasoireita tai vanhat oireet pahenevat, mukaan lukien selittämätön lihaskipu tai lihaskipu, joka ei mene ohi, arkuus tai heikkous.

Tarkkaile näitä oireita Alecensa-hoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4 Haittavaikutukset.

Herkkyyys auringonvalolle

Vältä pitkäaikaista auringonvalolle altistumista Alecensa-hoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sinun on käytettävä ihon palamisen välttämiseksi auringonsuojavoidetta ja huulivoidetta, joiden suojakerroin on vähintään 50.

Lapset ja nuoret

Alecensa-kapseleita ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla. Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Laboratoriokokeet ja -tutkimukset

Lääkäri ottaa verikokeita ennen Alecensa-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen harvemmin. Näin tarkistetaan, ettei sinulla ole maksan tai lihasten toimintahäiriöitä Alecensa-hoidon aikana.

Muut lääkevalmisteet ja Alecensa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita. Sinun on kerrottava näistä, koska Alecensa voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta tai jotkut muut lääkkeet voivat muuttaa Alecensa-hoidon vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- digoksiinia, lääkevalmistetta, jota käytetään sydämen toimintahäiriöiden hoitoon
- dabigatraanieteksilaattia, lääkevalmistetta, jota käytetään verihyytymien hoitoon
- metotreksaattia, lääkevalmistetta, jota käytetään tiettyjen syöpätyyppien tai autoimmuunisairauksien (esim. nivelreuma) hoitoon
- nilotinibia, lääkevalmistetta, jota käytetään tiettyjen syöpätyyppien hoitoon
- lapatinibia, lääkevalmistetta, jota käytetään tiettyjen rintasyöpätyyppien hoitoon
- mitoksantronia, lääkevalmistetta, jota käytetään tiettyjen syöpätyyppien tai autoimmuunisairauksien (esim. multipeliskleroosi)
- everolimuusia, lääkevalmistetta, jota käytetään tiettyjen syöpätyyppien hoitoon tai estämään kehon puolustusjärjestelmää hylkimästä munuais-, sydän- tai maksasiirännäistä
- sirolimuusia, lääkevalmistetta, jota käytetään estämään kehon puolustusjärjestelmää hylkimästä munuais-, sydän- tai maksasiirännäistä
- topotekaania, lääkevalmistetta, jota käytetään tiettyjen syöpätyyppien hoitoon
- AIDSin/HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (esim. ritonaviiria, sakinaviiria)
- infektioiden hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita. Tällaisia ovat mm. sieninfektioiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli) ja tietyntyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (antibiootit, kuten telitromysiini)
- mäkikuismaa, rohdosvalmistetta, jota käytetään masennuksen hoitoon
- epileptisten tai kouristuskohtausten hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (epilepsialääkkeitä, kuten fenytoiinia, karbamatsipiinia tai fenobarbitaalia)
- tuberkuloosin hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (esim. rifampisiinia, rifabutiinia)
- nefatsodonia, lääkevalmistetta, jota käytetään masennuksen hoitoon.

Ehkäisytabletit

Jos käytät ehkäisytabletteja ja saat Alecensa-hoitoa, ehkäisytablettien teho saattaa heikentyä.

Alecensa ruuan ja juoman kanssa

Greippimehun juomisen ja greippihedelmien tai pomeranssin syömisen suhteen pitää olla Alecensa-hoidon aikana varovainen, sillä ne saattavat muuttaa elimistössä olevan Alecensan määrää.

Ehkäisy, raskaus ja imetys: tietoa naisille

Ehkäisy: tietoa naisille

- Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä erittäin tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä. Jos käytät ehkäisytabletteja ja saat Alecensa-hoitoa, ehkäisytablettien teho saattaa heikentyä.

Raskaus

- Älä ota Alecensa-kapseleita, jos olet raskaana, koska ne saattavat vahingoittaa sikiötä.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana tai 3 kuukauden kuluessa viimeisen annoksen ottamisesta.

Imetys

- Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, koska ei tiedetä, voiko Alecensa erittyä rintamaitoon ja siten mahdollisesti vahingoittaa lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen ajoneuvoa ajaessasi ja koneita käyttäessäsi, koska sinulle saattaa ilmaantua Alecensa-hoidon aikana näköhäiriöitä tai sydämen sykkeen hidastumista tai matala verenpaine, jotka voivat aiheuttaa pyörtymisen tai huimausta.

Alecensa sisältää laktoosia

Alecensa sisältää laktoosia (erään tyyppistä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Alecensa sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 48 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per suositeltu vuorokausiannos (1200 mg). Tämä vastaa 2,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Alecensa-kapseleita otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Alecensa-kapseleita otetaan

- Suositeltu annos on neljä kapselia (600 mg) kaksi kertaa päivässä.
- Tämä tarkoittaa sitä, että sinun pitää ottaa joka päivä yhteensä kahdeksan kapselia (1200 mg).

Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta ennen Alecensa-hoidon aloittamista:

- Suositeltu annos on 3 kapselia (450 mg) kaksi kertaa päivässä.
- Tämä tarkoittaa sitä, että sinun pitää ottaa joka päivä yhteensä kuusi kapselia (900 mg).

Lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoitosi joksikin aikaa tai lopettaa hoitosi kokonaan, jos voit huonosti.

Miten Alecensa-kapseleita otetaan

- Alecensa otetaan suun kautta. Niele kapselit kokonaisina. Älä avaa äläkä liuota kapseleita.
- Alecensa on otettava ruokailun yhteydessä.

Jos oksennat Alecensan ottamisen jälkeen

Jos oksennat Alecensa-annoksen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaisena ajankohtana.

Jos otat enemmän Alecensa-kapseleita kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Alecensa-kapseleita kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Alecensa-kapseleita

- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on yli 6 tuntia, ota unohtunut annos heti, kun huomaat sen unohtuneen.
- Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 6 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Alecensa-kapselien oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää jatkaa Alecensa-kapselien ottamista kaksi kertaa päivässä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, sillä lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoitosi joksikin aikaa tai lopettaa hoitosi kokonaan:

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, kipu mahan alueen oikealla puolella, tumma virtsa, ihon kutina, näläntunteen väheneminen, pahoinvointi tai oksentelu, väsymyksen tunne, normaalia herkemmin ilmenevät verenvuodot tai mustelmat (maksan toimintahäiriöiden mahdollisia oireita)
- lihassairauksien uusien oireiden ilmaantuminen tai aiempien oireiden paheneminen, kuten selittämätön tai jatkuva lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous (lihassairauksien mahdollisia oireita)
- pyörtyminen, huimaus ja matala verenpaine (sydämen hidasllyöntisyyden mahdollisia oireita)
- uusien oireiden ilmaantuminen tai aiempien oireiden paheneminen, kuten hengitysvaikeudet, hengenahdistus tai limainen tai kuiva yskä tai kuume. Oireet saattavat muistuttaa keuhkosityövän oireita (keuhkotulehduksen mahdollisia oireita). Alecensa voi aiheuttaa hoidon aikana keuhkojen vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen tulehduksen.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- maksan toimintahäiriöiden tutkimiseksi otettujen verikokeiden tulosten poikkeavuudet (korkeat alaniiniaminotransferaasin, aspartaattiaminotransferaasin ja bilirubiinin pitoisuudet)
- lihasvaurioiden tutkimiseksi otettujen verikokeiden tulosten poikkeavuudet (suuri kreatiiniinipitoisuus)
- veren punasolujen vähydestä eli anemiasta johtuva väsymys, heikotus tai hengenahdistus
- oksentelu; jos oksennat Alecensa-annoksen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaisena ajankohtana
- ummetus
- ripuli
- pahoinvointi
- ihottuma
- nesteen elimistöön kertymisestä aiheutuva turvotus (edeema)
- painon nousu.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- munuaisten toiminnan tutkimiseksi otettujen verikokeiden tulosten poikkeavuudet (suuri kreatiiniinipitoisuus)
- näön sumeneminen, näkökyvyn menetys, mustat pisteet tai valkeat pilkut näkökentässä ja kahtena näkeminen (silmäoireet)
- maksasairauden tai luustosairauden tutkimiseksi otettujen verikokeiden poikkeavuudet (suuri alkalisen fosfataasin pitoisuus)
- suun limakalvon tulehdus
- herkkyys auringonvalolle – vältä pitkäaikaista auringonvalolle altistumista Alecensa-hoidon aikana ja 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sinun on käytettävä ihon palamisen välttämiseksi auringonsuojavoidetta ja huulivoidetta, joiden suojakerroin on vähintään 50.
- makuuainin muutokset
- munuaisten toiminnan äkillinen loppuminen (munuaisten toimintahäiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Alecensa-kapselien säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja joko läpipainoliuskassa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Jos Alecensa-kapselit ovat läpipainopakkauksessa, säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Jos Alecensa-kapselit ovat purkissa, säilytä alkuperäispakkauksessa, ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alecensa sisältää

- Vaikuttava aine on alektinibi. Yksi kova kapseli sisältää alektinibihydrokloridia määrän, joka vastaa 150 mg:aa alektinibia.
- Muut aineet ovat:
 - *Kapselin sisältö:* laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Alecensa sisältää laktoosia), hydroksipropyyliseluloosa, natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta 2 Alecensa sisältää natriumia), magnesiumstearaatti ja karmelloosikalsium.
 - *Kapselin kuori:* hypromelloosi, karrageeni, kaliumkloridi, titaanidioksidi (E 171), maissitärkkelys ja karnaubavaha.
 - *Painomuste:* punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), indigokarmiinalumiinilakka (E 132), karnaubavaha, valkoinen shellakka ja glyserolimonooleaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Alecensa-kova kapseli on valkoinen ja sen kansiosaan on painettu mustalla musteella ”ALE” ja runkosaan on painettu mustalla musteella ”150 mg”.

Kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin ja niitä on saatavana pakkauksina, jotka sisältävät 224 kovaa kapselia (neljä 56 kovan kapselin pakkausta). Kapseleita on saatavana myös muovipurkeissa, jotka sisältävät 240 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

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
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

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

Ireland

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

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

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

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
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.