

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Devas

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

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

Ārstēšanas ilgums

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

Novēlotas vai izlaistas devas

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

Devas pielāgošana

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

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

1. tabula. Devu samazināšanas shēma

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

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

| CTCAE pakāpe | Alecensa terapija |
|--|--|
| Jebkādas smaguma pakāpes IPS vai pneimonīts | Ja nav konstatēts neviens cits iespējamais IPS vai pneimonīta cēlonis, Alecensa terapija nekavējoties jāpārtrauc pilnīgi |
| Paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis, ≥ 3 . pakāpe (> 5 reizes pārsniedz NAR), un kopējais bilirubīna līmenis ≤ 2 reizes pārsniedz NAR | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz rādītāji atgriezušies sākumstāvoklī vai atbilst ≤ 1 . pakāpei (≤ 3 reizes pārsniedz NAR), pēc tam jāatsāk zāļu lietošana samazinātā devā (skatīt 1. tabulu) |
| Paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis, ≥ 2 . pakāpe (> 3 reizes pārsniedz NAR), un kopējais bilirubīna līmenis > 2 reizes pārsniedz NAR, bet nav holestāzes vai hemolīzes | Pilnīgi jāpārtrauc Alecensa lietošana |
| 2. vai 3. pakāpes bradikardija ^a (simptomātiska, var būt smaga un medicīniski būtiska, indicēta medicīniska iejaukšanās) | <p>Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai vai līdz brīdim, kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē. Jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa bradikardiju, kā arī asinsspiedienu pazeminošās zāles</p> <p>Ja konstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli, un pārtrauc to lietošanu vai pielāgo devu, pēc tam, kad stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai, vai kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē, var atsākt lietot iepriekšējo devu</p> <p>Ja nekonstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli vai, ja nepārtrauc to lietošanu, vai nemaina devu, pēc tam, kad stāvoklis uzlabojas</p> |

| CTCAE pakāpe | Alecensa terapija |
|--|---|
| | līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai vai kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē, var atsākt lietot zāles samazinātā devā (skatīt 1. tabulu) |
| 4. pakāpes bradikardija ^a (dzīvībai bīstamas sekas, indicēta tūlītēja iejaukšanās) | Ja nekonstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli, lietošana pilnīgi jāpārtrauc Ja konstatē, kuras vienlaicīgi lietotās zāles veicina šo stāvokli, un pārtrauc to lietošanu vai pielāgo devu, pēc tam, kad stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes (asimptomātiskai) bradikardijai vai kad pulss ir ≥ 60 sitieni minūtē, var atsākt lietot zāles samazinātā devā (skatīt 1. tabulu) Ja rodas recidīvs, šo zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc |
| Paaugstināts KFK līmenis > 5 reizes pārsniedz NAR | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz atjaunojas sākumstāvoklis vai KFK līmenis ≤ 2,5 reizes pārsniedz NAR. Pēc tam jāatsāk zāļu lietošanas tādā pašā devā |
| Paaugstināts KFK līmenis > 10 reižu pārsniedz NAR vai arī paaugstinātais KFK līmenis otro reizi > 5 reizes pārsniedz NAR | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz atjaunojas sākumstāvoklis vai KFK līmenis ≤ 2,5 reizes pārsniedz NAR. Pēc tam jāatsāk zāļu lietošana mazākā devā, kā norādīts 1. tabulā |
| Hemolītiskā anēmija ar hemoglobīna līmeni < 10 g/dl (≥ 2. pakāpe) | Uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, līdz blakusparādība ir izzudusi; pēc tam jāatsāk zāļu lietošana samazinātā devā (skatīt 1. tabulu). |

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

^a Pulss zem 60 sitieniem minūtē.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

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

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

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

Pediātriskā populācija

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

Pārmērīgi liela ķermeņa masa (> 130 kg)

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

Lietošanas veids

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

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

Hepatotoksicitāte

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

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

Smaga mialģija un kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

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

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

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

Bradikardija

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

Hemolītiskā anēmija

Alecensa lietošanas laikā ir ziņots par hemolītisko anēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja hemoglobīna koncentrācija ir zemāka par 10 g/dl un ir radušās aizdomas par hemolītisko anēmiju, Alecensa lietošana uz laiku ir jāpārtrauc un jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi. Ja hemolītiskā anēmija tiek apstiprināta, Alecensa lietošana jāatsāk samazinātā devā, tiklīdz blakusparādība ir izzudusi, kā aprakstīts 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta perforācija

Alektinibu lietojošiem pacientiem ar paaugstinātu risku (piemēram, divertikulītu anamnēzē, metastāzēm kuņģa un zarnu traktā, vienlaicīgi lietotām zālēm ar pierādītu kuņģa un zarnu trakta perforācijas risku) novēroti kuņģa un zarnu trakta perforācijas gadījumi. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa un zarnu trakta perforācija, jāapsver Alecensa lietošanas pārtraukšana. Pacienti jāinformē par kuņģa un zarnu trakta perforācijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka to rašanās gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.

Fotosensibilizācija

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

Reproduktīvā vecuma sievietes

Alecensa lietošana grūtniecības laikā var kaitēt auglim. Pacientēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto Alecensa, ārstēšanas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Alecensa devas lietošanas jāizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.5., 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Laktozes nepanesība

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

Nātrija saturs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz alektinibu

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

CYP3A induktori

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

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

CYP3A inhibitori

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

Zāles, kas paaugstina kuņģa vides pH

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

Transportproteīnu ietekme uz alektiniba izkliedi

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

Alektiniba ietekme uz citām zālēm

CYP substrāti

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

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

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

P-gp substrāti

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

Krūts vēža rezistences proteīnu (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) substrāti

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka Alecensa lietošanas laikā izsargāties no grūtniecības. Pacientēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem Alecensa, terapijas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Alecensa devas lietošanas jāizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk apkopotie dati atspoguļo Alecensa iedarbību 405 pacientiem ar ALK pozitīvu progresējošu NSŠPV, kuri piedalījās vienā randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (BO28984) un divos vienas grupas, II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673). Pacienti tika ārstēti, lietojot ieteicamo devu 600mg divreiz dienā. II fāzes klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673; N=253). Alecensa lietošanas ilguma mediāna bija 11,2 mēneši. Pētījumā BO28984 (ALEX; N=152) Alecensa lietošanas ilguma mediāna bija 28,1 mēneši, toties krizotiniba lietošanas ilguma mediāna bija 10,8 mēneši.

Biežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (NBP) ($\geq 20\%$) bija aizcietējums, mialģija, tūska, anēmija, izsitumi, paaugstināta bilirubīna koncentrācija un slikta dūša.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

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

| Orgānu sistēmu klasifikācija NBP (MedDRA) | Alecensa N=405 | |
|--|--|--------------------------------------|
| | Biežuma kategorija (jebkura pakāpe) | Biežuma kategorija (3.–4. pakāpe) |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | |
| Anēmija ¹⁾ | Ļoti bieži | Bieži |
| Hemolītiska anēmija ²⁾ | Retāk | _* |
| Nervu sistēmas traucējumi | | |
| Disgeizija ³⁾ | Bieži | Retāk |
| Acu bojājumi | | |
| Redzes traucējumi ⁴⁾ | Ļoti Bieži | _* |
| Sirds funkcijas traucējumi | | |
| Bradikardija ⁵⁾ | Ļoti Bieži | _* |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | | |
| Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts | Bieži | Retāk |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | | |
| Caureja | Ļoti bieži | Bieži |
| Vemšana | Ļoti bieži | Retāk |
| Aizcietējums | Ļoti bieži | Retāk |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Retāk |
| Stomatīts ⁶⁾ | Bieži | _* |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | |
| Paaugstināta ASAT koncentrācija | Ļoti bieži | Bieži |
| Paaugstināta ALAT koncentrācija | Ļoti bieži | Bieži |
| Paaugstināta bilirubīna koncentrācija ⁷⁾ | Ļoti bieži | Bieži |
| Paaugstināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija ⁸⁾ | Bieži | Retāk |
| Zāļu izraisīts aknu bojājums ⁹⁾ | Retāk | Retāk |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | |
| Izsitumi ¹⁰⁾ | Ļoti bieži | Bieži |
| Fotosensibilizācija | Bieži | Retāk |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | |
| Mialģija ¹¹⁾ | Ļoti bieži | Bieži |
| Paaugstināta kreatīnfosfokināzes koncentrācija asinīs | Ļoti bieži | Bieži |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | | |
| Akūts nieru bojājums | Bieži | Bieži** |
| Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs | Bieži | Retāk** |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | | |
| Tūska ¹²⁾ | Ļoti bieži | Bieži |
| Izmeklējumi | | |
| Palielināta ķermeņa masa | Ļoti bieži | Retāk |

* 3.-4. pakāpes NBP netika novērotas.

** Ietverta viena 5. pakāpes blakusparādība.

¹⁾ Ietver anēmijas un pazemināta hemoglobīna līmeņa gadījumus.

²⁾ Par hemolītiskas anēmijas gadījumiem ziņots pēcreģistrācijas periodā un par diviem gadījumiem, kas varētu liecināt par hemolītisku anēmiju ziņots klīniskajos pētījumos. Sekojošie pētījumi ir iekļauti biežuma aprēķinā: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 A kohorta, YO29449.

³⁾ Ietver disgeizijas, hipogeizijas un garšas traucējumu gadījumus.

⁴⁾ Ietver neskaidras redzes, redzes traucējumu, “peldošu” objektu stiklveida ķermenī, samazināta redzes asuma, astenopijas, diplopijas, fotofobijas un fotopsijas gadījumus.

⁵⁾ Ietver bradikardijas un sinusa bradikardijas gadījumus.

⁶⁾ Ietver stomatīta un mutes dobuma čūlu gadījumus.

⁷⁾ Ietver paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs, hiperbilirubinēmijas, paaugstināta konjugētā bilirubīna līmeņa un paaugstināta nekonjugētā bilirubīna līmeņa asinīs gadījumus.

⁸⁾ Par paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni ziņots pēcreģistrācijas periodā un pivotālos II un III fāzes klīniskajos pētījumos.

⁹⁾ Ietver ziņojumu par diviem pacientiem, kuriem ir bijusi patoloģija, kas saskaņā ar MedDRA terminu tiek apzīmēta kā zāļu izraisīts aknu bojājums, un vēl par vienu pacientu, kuram bijusi 4. pakāpes ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās un ar aknu biopsijas rezultātiem apstiprināts zāļu izraisīts aknu bojājums.

¹⁰⁾ Ietver izsitumu, makulopapulozu izsitumu, aknei līdzīga dermatīta, ģeneralizētu izsitumu, papulozu izsitumu, niezošu izsitumu, makulāru izsitumu un ekfoliatīvu izsitumu gadījumus.

¹¹⁾ Ietver mialģijas, skeleta-muskuļu sāpju un artralģijas gadījumus.

¹²⁾ Ietver perifēras tūskas, tūskas, ģeneralizētas tūskas, plakstiņu tūskas, periorbitālas tūskas, sejas tūskas un lokalizētas tūskas gadījumus.

Atsevišķu zāļu izraisītu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

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

Hepatotoksicitāte

Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) diviem pacientiem, kuriem bija 3.–4. pakāpes ASAT/ALAT līmeņa paaugstināšanās, aknu biopsijas rezultāti liecināja par zāļu izraisītu aknu bojājumu. Turklāt vienam pacientam novēroja 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību zāļu izraisītu aknu bojājumu. Divos gadījumos pacientiem tika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa. Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) ar Alecensa ārstētajiem pacientiem ziņots par nevēlamām blakusparādībām – paaugstināts ASAT un ALAT līmenis (attiecīgi 17% un 16%). Lielākajā daļā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes notikumi, un ≥ 3 . pakāpes notikumi, paaugstināts ASAT un ALAT līmenis, radās attiecīgi 3,7% un 3,7% pacientu. Šie notikumi parasti radās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos, parasti tie bija pārejoši un izzuda, ja Alecensa terapija uz laiku tika pārtraukta (ziņots attiecīgi 1,5% un 3,0% pacientu) vai samazināta deva (attiecīgi 2,0% un 1,5%). Attiecīgi 1,2% un 1,5% pacientu paaugstinātas ASAT vai ALAT koncentrācijas dēļ Alecensa terapija tika pārtraukta. III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 3. vai 4. pakāpes ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās novēroja 5% pacientu, kuri saņēma Alecensa, salīdzinot ar 16% un 11% pacientu, kuri saņēma krizotinību.

Nevēlamo blakusparādību, paaugstinātu bilirubīna līmeni, klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) novēroja 21% ar Alecensa ārstēto pacientu. Lielākajā daļā gadījumu tie bija 1. vai 2. smaguma pakāpes notikumi; 3. pakāpes notikumi radās 3,7% pacientu. Šie notikumi parasti radās pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos, parasti tie bija pārejoši un lielākā daļa izzuda pēc devas pielāgošanas. 7,7% pacientu paaugstinātas bilirubīna koncentrācijas dēļ bija jāpielāgo deva un 2,0% pacientu paaugstinātas bilirubīna koncentrācijas dēļ Alecensa terapija bija jāpārtrauc. III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 3. vai 4. pakāpes paaugstinātu bilirubīna līmeni novēroja 3,9% pacientu, kuri saņēma Alecensa, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nebija paaugstināts bilirubīna līmenis un kuri saņēma krizotinību.

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

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

Bradikardija

Klīniskajos pētījumos (NP28761 un NP28673, BO28984) ar Alecensa ārstētiem pacientiem ir ziņots par 1. vai 2. pakāpes bradikardijas gadījumiem (11%). Nevienam pacientam nebija ≥ 3 . smaguma pakāpes notikumu. 66 no 365 ar Alecensa ārstētiem pacientiem (18%) pulss pēc zāļu lietošanas bija lēnāks par 50 sitieniem minūtē (bpm). III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 15% ar Alecensa ārstētiem pacientiem pulss pēc zāļu lietošanas bija lēnāks par 50 bpm salīdzinot ar 21% pacientu, kuri saņēma krizotinību. Pacienti, kuriem rodas simptomātiska bradikardija, jāārstē atbilstoši 4.2. un 4.4. apakšpunktā sniegtajiem ieteikumiem. Nevienā gadījumā netika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa bradikardijas dēļ.

Smaga mialģija un KFK līmeņa paaugstināšanās

Klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) ar Alecensa ārstētiem pacientiem ir ziņots par mialģijas gadījumiem (35%), tai skaitā mialģiju (23%), skeleta-muskuļu sāpēm (0,5%) un artralģiju (19%). Vairumā gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpe, bet četriem pacientiem (1,0%) bija 3. smaguma pakāpe. Alecensa devas pielāgošana šo blakusparādību dēļ bija nepieciešama tikai diviem pacientiem (0,5 %); ārstēšana ar Alecensa netika pārtraukta mialģijas gadījumu dēļ. KFK līmeņa paaugstināšanās bija 48% no tiem 363 pacientiem, par kuriem Alecensa klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) bija pieejami laboratoriskie dati par KFK līmeni. ≥ 3 . pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija 4,2%. Pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) laika mediāna līdz brīdim, kad radās ≥ 3 . pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās, bija 14 dienas. 3,5% pacientu KFK līmeņa paaugstināšanās dēļ bija nepieciešama devas pielāgošana; ārstēšana ar Alecensa netika pārtraukta KFK līmeņa paaugstināšanās gadījumā. Klīniskajā pētījumā BO28984 vienam pacientam (0,7%) alektinība grupā un diviem pacientiem (1,3%) krizotinība grupā tika ziņots par smagiem artralģijas gadījumiem. Par ≥ 3 . pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 3,9% pacientu, kuri saņēma Alecensa, un 3,3% pacientu, kuri saņēma krizotinību.

Hemolītiskā anēmija

Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par hemolītiskās anēmijas gadījumiem, un anēmijas smagums bija atbilstošs no 1. līdz 3. pakāpei. No 30 gadījumiem ar zināmu iznākumu un zināmu rīcību ar alektinību lielākajā daļā gadījumu (66,7%) pacienti pēc alektinība devas pielāgošanas atveseļojās vai bija atveseļošanās procesā; 10,0% gadījumu pacienti atveseļojās bez devas pielāgošanas. Klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 A kohorta, YO29449) mazāk būtiskas 1. pakāpes blakusparādības, kas liecināja par hemolītisko anēmiju, radās 2 no 716 pacientiem Alecensa grupā (0,3%). Vienā šādā gadījumā tika pārtraukta Alecensa lietošana. Klīniskajos pētījumos un pēcregistrācijas periodā nenovēroja 4. un 5. pakāpes (letālus) hemolītiskās anēmijas gadījumus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Ietekme uz kuņģa-zarnu traktu

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā (KZT) bija aizcietējums (38%), slikta dūša (20%), caureja (19%) un vemšana (14%). Vairumā gadījumu šie notikumi bija viegli vai vidēji smagi, tomēr ir ziņots par 3. pakāpes caureju (1,0%), sliktu dūšu (0,5 %), vemšanu (0,2 %) un aizcietējumu (0,2%). Pacienti netika pārtraukta ārstēšana ar Alecensa šo gadījumu dēļ. Klīniskajos pētījumos (NP28761, NP28673, BO28984) laika mediāna līdz brīdim, kad radās aizcietējums, slikta dūša, caureja un/vai vemšana, bija 22 dienas. Pēc pirmā mēneša ārstēšanas notikumu biežums samazinājās. Pivotalā III fāzes klīniskajā pētījumā BO28984 par 3. un 4. pakāpes sliktu dūšu, caureju un aizcietējumu tika ziņots pa vienam pacientam (0,7%) alektinība grupā un 3. un 4. pakāpes sliktas dūšas, caurejas un vemšanas sastopamība krizotinība grupā bija attiecīgi 3,3%, 2,0% un 3,3%.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori; ATĶ kods: L01ED03.

Darbības mehānisms

Alektinibs ir izteikti selektīvs un spēcīgs ALK un transfekcijas laikā reorganizētās (*rearranged during transfection*, RET) tirozīnkināzes inhibitors. Preklīniskajos pētījumos ALK tirozīnkināzes aktivitātes inhibīcija bloķēja lejupejošos signālceļus, tai skaitā signālu pārvades vielu un transkripcijas aktivizētāju-3 (STAT 3) un fosfoinozītīda-3 kināzi (PI3K)/ proteīnkināzi B (AKT), un izraisīja audzēja šūnu bojāeju (apoptozi).

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

ALK pozitīvs nesīkšūnu plaušu vēzis

Iepriekš neārstēti pacienti

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

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

Randomizācijas stratifikācijas faktori bija *ECOG* funkcionālā stāvokļa novērtējums (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, *ECOG PS*) (0/1 vs. 2)), rase (Āzijas vs. citas izcelsmes pacienti) un metastāzes centrālajā nervu sistēmā (CNS) pētījuma sākumā (jā vs. nē). Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pierādīt Alecensa pārākumu salīdzinājumā ar krizotinibu, pamatojoties uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*Progression Free survival*, PFS), ko vērtēja pētnieks, izmantojot norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. versiju. Sākotnējie demogrāfiskie un slimības rādītāji Alecensa grupā bija šādi: vecuma mediāna 58 gadi (krizotiniba grupā — 54 gadi), 55 % bija sievietes (krizotiniba grupā — 58 %), 55 % nebija Āzijas izcelsmes (krizotiniba grupā — 54 %), 61 % anamnēzē nebija smēķēšanas (krizotiniba grupā — 65 %), 93 % *ECOG PS* bija 0 vai 1 (krizotiniba grupā — 93 %), 97 % bija IV slimības stadija (krizotiniba grupā — 96 %), 90 % bija histoloģiski apstiprināta adenokarcinoma (krizotiniba grupā — 94 %), 40 % pētījuma sākumā bija metastāzes

CNS (krizotiniba grupā — 38 %), un 17 % iepriekš bija saņēmuši CNS apstarošanu (krizotiniba grupā — 14 %).

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

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

| | Krizotinibs N=151 | Alecensa N=152 |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Novērošanas ilguma mediāna (mēneši) | 17,6 (diapazons 0,3–27,0) | 18,6 (diapazons 0,5–29,0) |
| Primārais efektivitātes rādītājs | | |
| PFS (INV) | | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%) | 102 (68 %) | 62 (41 %) |
| Mediāna (mēneši) | 11,1 | NN |
| [95 % TI] | [9,1; 13,1] | [17,7; NN] |
| RA | 0,47 | |
| [95 % TI] | [0,34; 0,65] | |
| Stratificētā <i>log-rank</i> p vērtība | p < 0,0001 | |
| Sekundārie efektivitātes rādītāji | | |
| PFS (IRC)* | | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%) | 92 (61 %) | 63 (41 %) |
| Mediāna (mēneši) | 10,4 | 25,7 |
| [95 % TI] | [7,7; 14,6] | [19,9; NN] |
| RA | 0,50 | |
| [95 % TI] | [0,36; 0,70] | |
| Stratificētā <i>log-rank</i> p vērtība | p < 0,0001 | |
| Laiks līdz progresēšanai CNS (IRC)*, ** | | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%) | 68 (45 %) | 18 (12 %) |
| Cēlonim specifisks RA | 0,16 | |
| [95 % TI] | [0,10; 0,28] | |
| Stratificētā <i>log-rank</i> p vērtība | p < 0,0001 | |
| Kopējā progresēšanas CNS sastopamība 12 mēnešu laikā (IRC) | | |
| [95 % TI] | 41,4 % [33,2; 49,4] | 9,4 % [5,4; 14,7] |
| ORR (INV)*, *** | | |
| Pacienti ar atbildes reakciju, n (%) | 114 (75,5 %) | 126 (82,9 %) |
| [95% CI] | [67,8; 82,1] | [76,0; 88,5] |
| Kopējā dzīvildze* | | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits, n (%) | 40 (27%) | 35 (23%) |
| Mediāna (mēneši) | NN | NN |
| [95 % TI] | [NN; NN] | [NN; NN] |
| RA | 0,76 | |

| | Krizotinibs N=151 | Alecensa N=152 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| [95 % TI] | [0,48; 1,20] | |
| Atbildes reakcijas ilgums (INV) Mediāna (mēneši) [95 % TI] | N=114 11,1 [7,9; 13,0] | N=126 NN [NN; NN] |
| CNS-ORR pacientiem ar izmērāmām metastāzēm CNS pētījuma sākumā Pacienti ar CNS atbildes reakciju, n (%) [95 % TI] | N=22 11 (50,0 %) [28,2; 71,8] | N=21 17 (81,0 %) [58,1; 94,6] |
| CNS-CR, n (%) | 1 (5 %) | 8 (38 %) |
| CNS-DOR, mediāna (mēneši) [95 % TI] | 5,5 [2,1, 17,3] | 17,3 [14,8, NN] |
| CNS-ORR pacientiem ar izmērāmām un neizmērāmām metastāzēm CNS pētījuma sākumā (IRC) Pacienti ar CNS atbildes reakciju, n (%) [95 % TI] | N=58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0] | N=64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5] |
| CNS-CR, n (%) | 5 (9 %) | 29 (45 %) |
| CNS-DOR, mediāna (mēneši) [95 % TI] | 3,7 [3,2, 6,8] | NN [17,3, NN] |

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

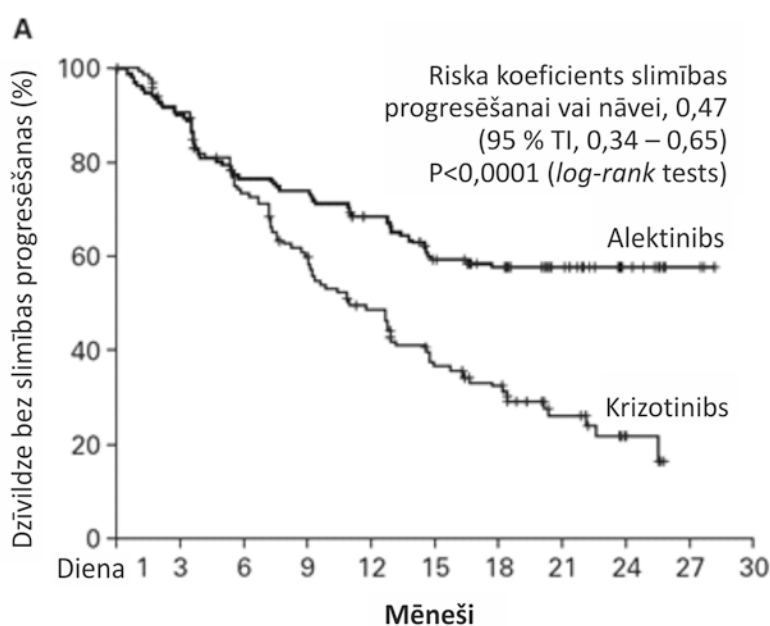
** Konkurējošā riska analīze par progresēšanu CNS, sistēmisku progresēšanu un nāvi kā konkurējošiem notikumiem.

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

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

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

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



Riskam pakļauto skaits

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

Iepriekš ar krizotinibu ārstēti pacienti

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

NP28673

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

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

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

Pētījums NP28761

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

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

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

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

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā NP28673 un NP28761

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

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

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

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

Pētījumos NP28673 un NP28761 ORR rezultāti apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, rases, *ECOG PS*, CNS un iepriekšējās ķīmijterapijas lietošanas, bija līdzīgi, it īpaši ņemot vērā nelielo pacientu skaitu šajās apakšgrupās.

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

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

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

Pediatriiskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās

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

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

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

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

Izklīde

Alektinibs un tā galvenais metabolīts M4 izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (>99%) neatkarīgi no aktīvās vielas koncentrācijas. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā alektiniba un M4 koncentrāciju cilvēka asinīs un plazmā vidējā attiecība *in vitro* ir attiecīgi 2,64 un 2,50.

Alektiniba ģeometriskais vidējais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) pēc intravenozas (i.v.) ievadīšanas bija 475 l, kas liecina par plašu izkliedi audos.

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

Biotransformācija

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

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

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

Eliminācija

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

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

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

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

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

Vecuma, ķermeņa masas, rases un dzimuma ietekme

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

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

Mutagenitāte

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

Fertilitātes traucējumi

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

Teratogenitāte

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

Citi

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts
Hidroksiropilceluloze
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts
Karmelozes kalcija sāls

Kapsulas apvalks

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

Apdrukas tinte

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteri

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudeles

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

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

Iepakojumā: 240 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. gada 16. februāris
Pārreģistrācijas datums: 2022. gada 15. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas
alectinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

224 (4 iepakojumi pa 56) cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1169/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

alecensa

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TIEŠAIS IEPAKOJUMS BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas
alectinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

56 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1169/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

alecensa

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas
alectinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas
alectinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

240 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1169/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

alecensa

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UZLĪME

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alecensa 150 mg cietās kapsulas
alectinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

240 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1169/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Alecensa 150 mg cietās kapsulas alectinib

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Alecensa un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Alecensa

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

Kādam nolūkam lieto Alecensa

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

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

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

Kā Alecensa darbojas

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Alecensa lietošanas

Nelietojiet Alecensa šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Alecensa lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums jebkad ir bijuši tādi kuņģa vai zarnas bojājumi kā atveres kuņģa vai zarnu trakta sienā (perforācija) vai Jums ir slimība, kas izraisa iekaisumu vēderā (divertikulīts), vai vēzis ir izplatījies vēdera dobumā (metastāzes). Šādā gadījumā Alecensa var palielināt gremošanas trakta sienas perforācijas risku;
- ja Jums ir iedzimta galaktozes nepanesība, iedzimts laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

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

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu pēc Alecensa lietošanas:

- ja Jums rodas stipras sāpes pakrūtē vai vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana, vēdera muskuļu saspringums vai vēdera uzpūšanās, jo tie var būt zarnu sieniņas perforācijas simptomi.

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

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

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

Jūtība pret saules gaismu

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

Izmeklējumi un pārbaudes

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Alecensa

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

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

- digoksīnu – zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- dabigatrāna eteksilātu – zāles, ko lieto asins trombu ārstēšanai;
- metotreksātu – zāles, ko lieto smagu locītavu iekaisumu, vēža un ādas slimības - psoriāzesi ārstēšanai;
- nilotinibu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai;
- lapatinibu – zāles, ko lieto noteiktu krūts vēža veidu ārstēšanai;
- mitoksantronu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu vai multiplās sklerozes (slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu, bojājot nervu aizsargapvalku.) ārstēšanai;
- everolimu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai vai lai nepieļautu, ka organisma imūnā sistēma atgrūž pārstādītu orgānu;
- sirolimu – zāles, ko lieto, lai nepieļautu, ka organisma imūnā sistēma atgrūž pārstādītu orgānu;
- topotekānu – zāles, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai;
- zāles, ko lieto iegūtā imūndeficīta sindroma/cilvēka imūndeficīta vīrusa (AIDS/HIV) ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, sakvinavīrs);
- zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai. Ieskaitot zāles, kas ārstē sēnīšu infekcijas (pretsēnīšu zāles, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols) un zāles, ko lieto dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai (antibiotikas, piemēram, telitromicīns);
- divšķautņu asinszāli, augu izcelsmes zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai;
- zāles, ko lieto lēkmju un krampju pārtraukšanai (pretepilepsijas zāles, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, vai fenobarbitāls);
- zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, rifabutīns);
- nefazodonu – zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

Alecensa kopā ar uzturu un dzērienu

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs ārstēšanas laikā ar Alecensa dzerat greipfrūtu sulu vai ēdat greipfrūtu vai Seviļas apelsīnus, jo tas var izmainīt Alecensa daudzumu Jūsu asinīs.

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti — informācija sievietēm

Kontracepcija — informācija sievietēm

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Alecensa satur laktozi

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

Alecensa satur nātriju

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

3. Kā lietot Alecensa

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

Cik daudz zāļu lietot

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

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

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

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

Kā lietot šīs zāles

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

Ja pēc Alecensa lietošanas Jums ir vemšana

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

Ja esat lietojis Alecensa vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Alecensa

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

Ja pārtraucat lietot Alecensa

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

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

- jauni vai vairāk izteikti simptomi, tai skaitā apgrūtināta elpošana, elpas trūkums vai klepus (kopā ar gļotām vai bez tām) vai drudzis – šīs pazīmes var būt līdzīgas plaušu vēža simptomiem (tās var būt plaušu iekaisuma jeb pneimonīta pazīmes). Alecensa var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu plaušu iekaisumu ārstēšanas laikā;
- ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēdera labajā pusē, tumšs urīns, ādas nieze, vājāka ēstgriba nekā parasti, slikta dūša vai vemšana, noguruma sajūta, neparasti bieža asiņošana vai zilumu rašanās (tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes);
- jaunas vai vairāk izteiktas muskuļu bojājumu pazīmes, tai skaitā neizskaidrojamas vai nepārejošas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums (tās var būt muskuļu bojājumu pazīmes);
- ģībonis, reibonis un zems asinsspiediens (tās var būt lēnas sirdsdarbības pazīmes);
- noguruma sajūta, vājums vai elpas trūkums (pazīmes, kas var liecināt par eritrocītu patoloģisku sabrukšanu, ko sauc par hemolītisko anēmiju).

Citas blakusparādības

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

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

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- novirzes asinsanalīžu, ko veic, lai pārbaudītu nieru darbību, rezultātos (augsts kreatinīna līmenis);
- novirzes asinsanalīžu, ko veic, lai pārbaudītu aknu darbību vai kaulu bojājumu esamību, rezultātos (augsts sārmainās fosfatāzes līmenis);
- mutes gļotādas iekaisums;

- jutība pret saules gaismu – Alecensa lietošanas laikā un septiņas dienas pēc lietošanas pārtraukšanas neuzturieties ilgstoši saulē. Jums jālieto saules aizsarglīdzeklis un lūpu balzams ar saules aizsargfaktoru vismaz “50”, lai nepieļautu saules apdegumu;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- nieru darbības traucējumi, tostarp straujš nieru funkcijas zudums (akūts nieru bojājums).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Alecensa

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Alecensa satur

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

Alecensa ārējais izskats un iepakojums

Alecensa cietās kapsulas ir baltas, ar melnas tintes uzdruku “ALE” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “150 mg” uz korpusa.

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Citi informācijas avoti

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

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