

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje alektiníbiomchlorid v množstve zodpovedajúcom 150 mg alektinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 33,7 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 6 mg sodíka (vo forme laurylsíran sodného).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela tvrdá kapsula s dĺžkou 19,2 mm, s označením "ALE" vytlačeným čiernym atramentom na viečku a označením „150“ vytlačeným čiernym atramentom na tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alecensa v monoterapii je indikovaná ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s pozitívou kinázy anaplastického lymfómu (anaplastic lymphoma kinase, ALK).

Alecensa v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ALK -pozitívnym pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), ktorí boli predtým liečení krizotinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Alecensou má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pre výber pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC je potrebná validovaná analytická metóda na testovanie ALK. ALK pozitivita NSCLC sa má overiť pred začiatkom liečby Alecensou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Alecensy je 600 mg (štyri 150 mg kapsuly) užívaných dvakrát denne s jedlom (celková denná dávka je 1 200 mg).

Pacientom s existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa má podávať počiatočná dávka 450 mg dvakrát denne s jedlom (celková denná dávka je 900 mg).

Dĺžka trvania liečby

Liečba Alecensou má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do vzniku neprijateľnej toxicity.

Odložené alebo vynechané dávky

Ak dôjde k vynechaniu plánovanej dávky Alecensy, pacienti ju môžu užiť neskôr, pokiaľ do užitia ďalšej dávky nezostáva menej ako 6 hodín. Pacienti nemajú užiť dve dávky naraz, aby nahradili vynechanú dávku. Ak po užití dávky Alecensy dôjde k vracaniu, pacienti majú užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase.

Úpravy dávky

Zvládnutie nežiaducich udalostí si môže vyžadovať zníženie dávky, dočasné prerušenie liečby alebo ukončenie liečby Alecensou. Dávka Alecensy sa má znižovať v krokoch po 150 mg dvakrát denne podľa znášateľnosti liečby. Liečba Alecensou sa má natrvalo ukončiť, ak pacienti nie sú schopní tolerovať dávku 300 mg dvakrát denne.

Odporúčania na úpravu dávky sú poskytnuté v nasledovných tabuľkách 1 a 2 nižšie.

Tabuľka 1 Schéma zníženia dávky

Schéma zníženia dávky	Veľkosť dávky
Dávka	600 mg dvakrát denne
Prvé zníženie dávky	450 mg dvakrát denne
Druhé zníženie dávky	300 mg dvakrát denne

Tabuľka 2 Odporúčania na úpravu dávky pri špecifických nežiaducich reakciách na liek (pozri časti 4.4 a 4.8)

Stupeň závažnosti podľa CTCAE	Liečba Alecensou
ILD/pneumonitída akéhokoľvek stupňa závažnosti	Ihneď prerušte liečbu a ak sa nezistia žiadne iné potenciálne príčiny ILD/pneumonitídy, liečbu Alecensou natrvalo ukončíte.
Vzostup hladiny ALT alebo AST \geq 3. stupňa ($>$ 5-násobok ULN) s hladinou celkového bilirubínu \leq 2-násobok ULN	Alecensu dočasne vysaďte, pokým nedôjde k návratu na východiskové hodnoty alebo k úprave stavu na \leq 1. stupeň (\leq 3-násobok ULN), potom ju znovu začnite podávať v zníženej dávke (pozri tabuľku 1).
Vzostup hladiny ALT alebo AST \geq 2. stupňa ($>$ 3-násobok ULN) so vzostupom hladiny celkového bilirubínu na $>$ 2-násobok ULN pri neprítomnosti cholestázy alebo hemolýzy	Liečbu Alecensou natrvalo ukončíte.

Stupeň závažnosti podľa CTCAE	Liečba Alecensou
<p>Bradykardia^a 2. stupňa alebo 3. stupňa (symptomatická, môže byť závažná a medicínsky významná, vyžaduje medicínsku intervenciu)</p>	<p>Alecensu dočasne vysaďte, pokým nedôjde k zmierneniu bradykardie na ≤ 1. stupeň (asymptomatická) alebo k zvýšeniu srdcovej frekvencie na ≥ 60 bpm. Zhodnoťte súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, ako aj antihypertenzíva.</p> <p>Ak sa zistí, že na vzniku bradykardie sa podieľa súbežne užívaný liek a ukončí sa jeho podávanie alebo sa upraví jeho dávka, Alecensu znovu začnite podávať v predchádzajúcej dávke po zmiernení bradykardie na ≤ 1. stupeň (asymptomatická) alebo po zvýšení srdcovej frekvencie na ≥ 60 bpm.</p> <p>Ak sa zistí, že na vzniku bradykardie sa nepodieľa súbežne užívaný liek, alebo ak sa neukončí podávanie alebo neupraví dávka súbežne užívaných liekov, ktoré sa podieľajú na vzniku bradykardie, Alecensu znovu začnite podávať v zníženej dávke (pozri tabuľku 1) po zmiernení bradykardie na ≤ 1. stupeň (asymptomatická) alebo po zvýšení srdcovej frekvencie na ≥ 60 bpm.</p>
<p>Bradykardia^a 4. stupňa (život ohrozujúce následky, vyžaduje urgentnú intervenciu)</p>	<p>Ak sa zistí, že na vzniku bradykardie sa nepodieľa súbežne užívaný liek, liečbu Alecensou natrvalo ukončíte.</p> <p>Ak sa zistí, že na vzniku bradykardie sa podieľa súbežne užívaný liek a ukončí sa jeho podávanie alebo sa upraví jeho dávka, Alecensu znovu začnite podávať v zníženej dávke (pozri tabuľku 1) po zmiernení bradykardie na ≤ 1. stupeň (asymptomatická) alebo po zvýšení srdcovej frekvencie na ≥ 60 bpm a pacienta často kontrolujte tak, ako je to klinicky indikované.</p> <p>V prípade opakovaného výskytu bradykardie liečbu Alecensou natrvalo ukončíte.</p>
<p>Vzostup hladiny CPK na > 5-násobok ULN</p>	<p>Alecensu dočasne vysaďte, pokým nedôjde k návratu na východiskové hodnoty alebo k úprave stavu na $\leq 2,5$-násobok ULN, potom ju znovu začnite podávať v rovnakej dávke.</p>

Stupeň závažnosti podľa CTCAE	Liečba Alecensou
Vzostup hladiny CPK na > 10-násobok ULN alebo druhý výskyt vzostupu hladiny CPK na > 5-násobok ULN	Alecensu dočasne vysaďte, pokiaľ nedôjde k návratu na východiskové hodnoty alebo k úprave stavu na ≤ 2,5-násobok ULN, potom ju znovu začnite podávať v v zníženej dávke podľa tabuľky 1.
Hemolytická anémia s koncentráciou hemoglobínu < 10 g/dl (≥ 2. stupňa)	Alecensu dočasne vysaďte až do vymiznutia anémie, potom ju znovu začnite podávať v zníženej dávke (pozri tabuľku 1).

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; CPK = kreatínfosfokináza; CTCAE = Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (National Cancer Institute, NCI); ILD = intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease); ULN = horná hranica referenčnej hodnoty (upper limit of normal)

^a Srdcová frekvencia nižšia ako 60 úderov za minútu (beats per minute, bpm).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s existujúcou miernou (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava počiatocnej dávky. Pacientom s existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa má podávať počiatocná dávka 450 mg dvakrát denne (celková denná dávka je 900 mg) (pozri časť 5.2). Odporúča sa adekvátne monitorovanie všetkých pacientov s poruchou funkcie pečene (napr. markery na vyšetrenie funkcií pečene), pozri časť 4.4.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa Alecensa neskúmala. Avšak vzhľadom na to, že eliminácia alektinibu obličkami je zanedbateľná, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti Alecensy u pacientov vo veku 65 rokov a starších nenaznačujú, že je potrebná úprava dávky u starších pacientov (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov vo veku nad 80 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Alecensy u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Extrémna telesná hmotnosť (> 130 kg)

I keď farmakokinetické (FK) simulácie s Alecensou nepoukazujú na nízku expozíciu u pacientov s extrémnou telesnou hmotnosťou (t. j. > 130 kg), alektinib sa v rozsiahlej miere distribuuje a do klinických štúdií s alektinibom boli zaradení pacienti s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 36,9 kg – 123 kg. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov s telesnou hmotnosťou nad 130 kg.

Spôsob podávania

Alecensa je určená na perorálne použitie. Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a nesmú sa otvárať ani rozpúšťať. Musia sa užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na alektinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída

V klinických skúšaní s Alecensou boli hlásené prípady ILD/pneumonitídy (pozri časť 4.8). Pacientov treba sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim o pneumonitíde. Liečba Alecensou sa má ihneď prerušiť u pacientov, ktorým sa diagnostikuje ILD/pneumonitída, a má sa natrvalo ukončiť, ak sa nezistia žiadne iné potenciálne príčiny ILD/pneumonitídy (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

V hlavných klinických skúšaní s Alecensou sa u pacientov vyskytli vzostupy hladín alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) nad 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN) ako aj vzostupy hladiny bilirubínu nad 3-násobok ULN (pozri časť 4.8). Väčšina týchto udalostí sa vyskytla počas prvých 3 mesiacov liečby. V hlavných klinických skúšaní s Alecensou bolo hlásené, že traja pacienti so vzostupmi hladín AST/ALT 3. – 4. stupňa mali poškodenie pečene spôsobené liekom. Vzostup hladiny ALT alebo AST vyšší alebo rovný 3-násobku ULN súčasne so vzostupom hladiny celkového bilirubínu vyšším alebo rovným 2-násobku ULN, s normálnou hladinou alkalickéj fosfatázy, sa vyskytol u jedného pacienta liečeného v klinických skúšaní s Alecensou.

Funkcia pečene vrátane hladín ALT, AST a celkového bilirubínu sa má skontrolovať pred začiatkom liečby a potom každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby. Potom sa majú kontroly vykonávať v pravidelných intervaloch, pretože hepatálne udalosti sa môžu vyskytnúť aj po 3 mesiacoch, pričom u pacientov, u ktorých dôjde k vzostupom hladín aminotransferáz a bilirubínu, sa majú pečenevé testy robiť častejšie. V závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie na liek sa má Alecensa dočasne vysadiť a neskôr znovu začať podávať v zníženej dávke alebo sa má jej podávanie natrvalo ukončiť tak, ako je to uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).

Závažná myalgia a vzostup hladiny kreatínfosfokinázy (CPK)

V hlavných klinických skúšaní s Alecensou bola u pacientov hlásená myalgia alebo bolesť kostrového svalstva, vrátane 3. stupňa závažnosti (pozri časť 4.8).

V hlavných klinických skúšaní s Alecensou sa vyskytli vzostupy hladiny CPK, vrátane 3. stupňa závažnosti (pozri časť 4.8). Medián času do vzostupu hladiny CPK 3. stupňa závažnosti bol počas klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) 14 dní.

Pacientov treba upozorniť, aby hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť svalov alebo slabosť svalov. Hladina CPK sa má vyšetrovať každé dva týždne počas prvého mesiaca liečby a podľa klinickej potreby u pacientov, ktorí ohlásia príznaky. V závislosti od závažnosti vzostupu hladiny CPK sa má Alecensa vysadiť a neskôr znovu začať podávať alebo sa má znížiť jej dávka (pozri časť 4.2).

Bradykardia

Pri podávaní Alecensy sa môže vyskytnúť symptomatická bradykardia (pozri časť 4.8). Srdcová frekvencia a krvný tlak sa majú kontrolovať tak, ako je to klinicky indikované. V prípade asymptomatickej bradykardie nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2). Ak sa u pacienta vyskytne symptomatická bradykardia alebo život ohrozujúce udalosti, majú sa zhodnotiť súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, ako aj antihypertenzíva a liečba Alecensou sa má upraviť tak, ako je to uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.2 a 4.5, „Substráty P-gp“ a „Substráty BCRP“).

Hemolytická anémia

Pri podávaní Alecensy bola hlásená hemolytická anémia (pozri časť 4.8). Ak je koncentrácia hemoglobínu pod 10 g/dl a je podozrenie na hemolytickú anémiu, liečba Alecensou sa má prerušiť a má sa iniciovať vykonanie adekvátnych laboratórných vyšetrení. Ak sa hemolytická anémia potvrdí, Alecensa sa má znovu začať podávať v zníženej dávke po jej vymiznutí tak, ako je to uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálna perforácia

U pacientov so zvýšeným rizikom (napr. divertikulitída v anamnéze, metastázy v gastrointestinálnom trakte, súbežné užívanie lieku so známym rizikom gastrointestinálnej perforácie) boli hlásené prípady gastrointestinálnych perforácií, keď boli liečení alektinibom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie gastrointestinálna perforácia, sa má zvážiť ukončenie liečby Alecensou. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch gastrointestinálnych perforácií a majú byť poučení, aby ich v prípade výskytu rýchlo konzultovali.

Fotosenzitivita

Pri podávaní Alecensy bola hlásená fotosenzitivita na slnečné žiarenie (pozri časť 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby sa vyhli dlhotrvajúcemu vystavovaniu sa slnku počas užívania Alecensy a aspoň 7 dní po ukončení liečby. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby používali prípravok na opaľovanie a balzam na pery, ktoré poskytujú širokospektrálnu ochranu pred ultrafialovým žiarením A (UVA)/ultrafialovým žiarením B (UVB) (ochranný faktor [SPF] ≥ 50), aby im pomohli chrániť sa pred možným spálením slnkom.

Ženy vo fertilnom veku

Alecensa môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Pacientky vo fertilnom veku, ktoré sú liečené Alecensou, musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 3 mesiace po podaní poslednej dávky Alecensy (pozri časti 4.5, 4.6 a 5.3).

Intolerancia laktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, vrodeneho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 48 mg sodíka v dennej dávke (1 200 mg), čo zodpovedá 2,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na alektinib

Na základe *in vitro* údajov je CYP3A4 hlavným enzýmom, ktorý sprostredkuje metabolizmus alektinibu aj jeho hlavného aktívneho metabolitu M4, a CYP3A sa podieľa v 40 % - 50 % na celkovom metabolizme v pečeni. M4 vykazoval podobnú *in vitro* účinnosť a aktivitu proti ALK.

Induktory CYP3A

Súbežné podanie opakovaných perorálnych dávok 600 mg rifampicínu jedenkrát denne, ktorý je silným induktorom CYP3A, s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg alektinibu viedlo k zníženiu C_{\max} alektinibu o 51 % a k zníženiu jeho AUC_{inf} o 73 %, a k 2,20-násobnému zvýšeniu C_{\max} M4 a k 1,79-násobnému zvýšeniu jeho AUC_{inf} . Vplyv na kombinovanú expozíciu alektinibu a M4 bol nepatrný, došlo k zníženiu C_{\max} o 4% a AUC_{inf} o 18 %. Na základe vplyvu na kombinovanú expozíciu alektinibu a M4 nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa Alecensa podáva súbežne s induktormi CYP3A. Odporúča sa náležité sledovanie pacientov, ktorí súbežne užívajú silné induktory CYP3A (zahŕňajúce, ale neobmedzujúce sa na karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín, rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)).

Inhibítory CYP3A

Súbežné podanie opakovaných perorálnych dávok 400 mg pozakonazolu dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorm CYP3A, s jednorazovou perorálnou dávkou 300 mg alektinibu viedlo k 1,18-násobnému zvýšeniu C_{max} alektinibu a k 1,75-násobnému zvýšeniu jeho AUC_{inf} a k zníženiu C_{max} M4 o 71 % a k zníženiu jeho AUC_{inf} o 25 %. Vplyv na kombinovanú expozíciu alektinibu a M4 bol nepatrný, došlo k zníženiu C_{max} o 7 % a k 1,36-násobnému zvýšeniu AUC_{inf} . Na základe vplyvu na kombinovanú expozíciu alektinibu a M4 nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa Alecensa podáva súbežne s inhibítormi CYP3A. Odporúča sa náležité sledovanie pacientov, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A (zahŕňajúce, ale neobmedzujúce sa na ritonavir, sachinavir, telitromycín, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol nefazodón, grapefruit alebo plody pomarančovníka horkého).

Lieky, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku

Pri opakovanom podávaní ezomeprazolu, ktorý je inhibítorm protónovej pumpy, v dávke 40 mg jedenkrát denne, sa nepreukázal žiadny klinicky významný vplyv na kombinovanú expozíciu alektinibu a M4. Preto nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa Alecensa podáva súbežne s inhibítormi protónovej pumpy alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku (napr. s antagonistami H₂-receptora alebo s antacidami).

Vplyv transportérov na vylučovanie alektinibu

M4 je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Keďže alektinib inhibuje P-gp, nepredpokladá sa, že by súbežné podávanie inhibítorm P-gp malo významný vplyv na expozíciu M4.

Účinky alektinibu na iné lieky

Substráty CYP

V podmienkach *in vitro* alektinib a M4 vykazujú slabú časovo závislú inhibíciu CYP3A4 a alektinib v klinických koncentráciách vykazuje slabú schopnosť indukcie CYP3A4 a CYP2B6.

Opakované 600 mg dávky alektinibu nemali žiadny vplyv na expozíciu midazolamu (2 mg), citlivého substrátu CYP3A. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky súbežne podávaných substrátov CYP3A. Riziko indukcie CYP2B6 a enzýmov regulovaných pregnánovým X receptorom (PXR) s výnimkou CYP3A4 nie je možné úplne vylúčiť. Účinnosť súbežne podávanej perorálnej antikoncepcie môže byť znížená.

Substráty P-gp

V podmienkach *in vitro* sú alektinib a jeho hlavný aktívny metabolit M4 inhibítormi efluxného transportéra P-gp. Alektinib a M4 preto môžu mať schopnosť zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov P-gp. Keď sa Alecensa podáva súbežne so substrátmi P-gp (napr. s digoxínom, dabigatránetexilátom, topotekánom, sirolimusom, everolimusom, nilotinibom a lapatinibom), odporúča sa náležité sledovanie.

Substráty proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

V podmienkach *in vitro* sú alektinib a M4 inhibítormi efluxného transportéra BCRP. Alektinib a M4 preto môžu mať schopnosť zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov BCRP. Keď sa Alecensa podáva súbežne so substrátmi BCRP (napr. s metotrexátom, mitoxantrónom, topotekánom a lapatinibom), odporúča sa náležité sledovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby sa vyhli gravidite počas liečby Alecensou. Pacientky vo fertilnom veku užívajúce Alecensu musia používať vysoko účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby a aspoň 3 mesiace po podaní poslednej dávky Alecensy (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o užití alektinibu u gravidných žien. Na základe jej mechanizmu účinku alektinib môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Pacientky, ktoré otehotnejú počas liečby Alecensou alebo počas 3 mesiacov po podaní poslednej dávky Alecensy, sa musia skontaktovať s lekárom a majú byť informované o možnom poškodení plodu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa alektinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Riziko u novorodenca/dojčaťa nemôže byť vylúčené. Matkám sa má odporučiť, aby počas liečby Alecensou nedojčili.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv alektinibu. V štúdiách celkovej toxicity sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alecensa má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebná obozretnosť, pretože u pacientov sa počas liečby Alecensou môže vyskytnúť symptomatická bradykardia (napr. synkopa, závrat, hypotenzia) alebo poruchy zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje popísané nižšie odrážajú expozíciu Alecensy u 405 pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC, ktorí sa zúčastnili na jednom randomizovanom klinickom skúšaní fázy III (BO28984) a dvoch klinických skúšaní fázy II s jedným ramenom liečby (NP28761, NP28673). Pacienti boli liečení odporúčanou dávkou 600 mg dvakrát denne. V klinických skúšaní fázy II (NP28761, NP28673; N= 253) bol medián trvania expozície Alecensy 11,2 mesiaca. V klinickom skúšaní BO28984 (ALEX; N= 152) bol medián trvania expozície Alecensy 28,1 mesiaca, kým medián trvania expozícii krizotinibu bol 10,8 mesiaca.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek (adverse drug reactions, ADR) ($\geq 20\%$) boli zápcha, myalgia, edém, anémia, vyrážka, zvýšená hladina bilirubínu a nauzea.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na liek

V tabuľke 3 sú uvedené ADR vyskytujúce sa u pacientov, ktorým bola Alecensa podávaná počas dvoch klinických skúšaní fázy II (NP28761, NP28673) a v jednom klinickom skúšaní fázy III, (BO28984; ALEX) a po uvedení lieku na trh.

ADR uvedené v tabuľke 3 sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie, ktoré sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie výskytu a závažnosti. V rámci rovnakej skupiny frekvencie a závažnosti sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 ADR hlásené z klinických skúšaní Alecensy (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov ADR (MedDRA)	Alecensa N = 405	
	Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti)	Kategória frekvencie (3. – 4. stupeň závažnosti)
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia ¹⁾	Veľmi časté	Časté
Hemolytická anémia ²⁾	Menej časté	_*
Poruchy nervového systému		
Dysgeúzia ³⁾	Časté	Menej časté
Poruchy oka		
Poruchy zraku ⁴⁾	Veľmi časté	_*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Bradykardia ⁵⁾	Veľmi časté	_*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Intersticiálna choroba pľúc/ pneumonitída	Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Menej časté
Zápcha	Veľmi časté	Menej časté
Nauzea	Veľmi časté	Menej časté
Stomatitída ⁶⁾	Časté	_*
Poruchy pečene a žľových ciest		
Zvýšená hladina AST	Veľmi časté	Časté
Zvýšená hladina ALT	Veľmi časté	Časté
Zvýšená hladina bilirubínu ⁷⁾	Veľmi časté	Časté
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy ⁸⁾	Časté	Menej časté
Poškodenie pečene spôsobené liekom ⁹⁾	Menej časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ¹⁰⁾	Veľmi časté	Časté
Fotosenzitivita	Časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Myalgia ¹¹⁾	Veľmi časté	Časté
Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	Veľmi časté	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Akútne poškodenie obličiek [#]	Časté	Časté**
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Menej časté**

Trieda orgánových systémov ADR (MedDRA)	Alecensa N = 405	
	Kategória frekvencie (všetky stupne závažnosti)	Kategória frekvencie (3. – 4. stupeň závažnosti)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Edém ¹²⁾	Veľmi časté	Časté
Vyšetrenia		
Zvýšená telesná hmotnosť [#]	Veľmi časté	Menej časté

* Nepozorovali sa žiadne ADR 3. – 4. stupňa závažnosti

** Vrátane jednej udalosti 5. stupňa závažnosti

¹⁾ zahŕňa prípady anémie a zníženej hladiny hemoglobínu

²⁾ Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady hemolytickej anémie a v klinických skúšaní boli hlásené dva prípady naznačujúce hemolytickú anémiu. Do výpočtu frekvencie boli zahrnuté nasledujúce štúdie (N = 716): NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohorta A, YO29449.

³⁾ zahŕňa prípady dysgeúzie, hypogeúzie a poruchy chuti

⁴⁾ zahŕňa prípady rozmazaného videnia, zhoršeného videnia, zákalov v sklovci, zníženej zrakovosti, astenopie, diplopie, fotofóbie a fotsie

⁵⁾ zahŕňa prípady bradykardie a sínusovej bradykardie

⁶⁾ zahŕňa prípady stomatitídy a vredov v ústnej dutine

⁷⁾ zahŕňa prípady zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, hyperbilirubinémie, zvýšenej hladiny konjugovaného bilirubínu a zvýšenej hladiny nekonjugovaného bilirubínu

⁸⁾ Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy bola hlásená v období po uvedení lieku na trh a v hlavných klinických skúšaní fázy II a fázy III

⁹⁾ zahŕňa dvoch pacientov s hláseným výrazom MedDRA pre poškodenie pečene spôsobené liekom ako aj jedného pacienta s hláseným zvýšením hladín AST a ALT 4. stupňa, ktorí mali biopsiou pečene potvrdené poškodenie pečene spôsobené liekom

¹⁰⁾ zahŕňa prípady vyrážky, makulopapulóznej vyrážky, akneiformnej dermatitídy, erytému, generalizovanej vyrážky, papulóznej vyrážky, pruritickej vyrážky, makulárnej vyrážky a exfoliatívnej vyrážky

¹¹⁾ zahŕňa prípady myalgie, bolesti kostrového svalstva a artralgie

¹²⁾ zahŕňa prípady periférneho edému, edému, generalizovaného edému, edému očných viečok, periorbitálneho edému, edému tváre a lokalizovaného edému

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil Alecensy bol v rámci hlavného klinického skúšania BO28984 (ALEX) a hlavných klinických skúšaní fázy II (NP28761, NP28673) vo všeobecnosti konzistentný.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD) / pneumonitída

U pacientov liečených Alecensou sa vyskytla závažná ILD/pneumonitída. V rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) sa u 1 zo 405 pacientov liečených Alecensou (0,2 %) vyskytla udalosť ILD 3. stupňa. Táto nežiaduca udalosť viedla k predčasnému ukončeniu liečby Alecensou. V klinickom skúšaní fázy III, BO28984 nebol pozorovaný prípad 3. alebo 4. stupňa ILD u pacientov, ktorí dostávali liečbu Alecensou, v porovnaní s 2,0 % pacientov, ktorí dostávali krizotinib. V žiadnom klinickom skúšaní neboli hlásené žiadne smrteľné prípady ILD. Pacientov treba sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim o pneumonitíde (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hepatotoxicita

V rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) mali dvaja pacienti so vzostupmi hladín AST/ALT 3. – 4. stupňa biopsiou pečene potvrdené poškodenie pečene spôsobené liekom. Navyše sa u jedného pacienta vyskytol nežiaduca udalosť 4. stupňa poškodenia pečene spôsobeného liekom. V dvoch z týchto prípadov došlo k ukončeniu liečby Alecensou. U pacientov liečených Alecensou v rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) boli ako nežiaduce reakcie hlásené zvýšené hladiny AST (u 17 % pacientov) a ALT (u 16 % pacientov). Väčšina týchto udalostí mala intenzitu 1. a 2. stupňa a udalosti \geq 3. stupňa boli hlásené u 3,7 % pacientov (v prípade zvýšenej hladiny AST) a u 3,7 % pacientov (v prípade zvýšenej hladiny ALT). Tieto udalosti sa spravidla vyskytli počas prvých 3 mesiacov liečby, zvyčajne boli prechodné a odzneli po dočasnom prerušení

liečby Alecensou (čo sa v prípade zvýšenej hladiny AST hlásilo u 1,5 % pacientov a v prípade zvýšenej hladiny ALT u 3,0 % pacientov) alebo po znížení dávky (čo sa v prípade zvýšenej hladiny AST hlásilo u 2,0 % pacientov a v prípade zvýšenej hladiny ALT u 1,5 % pacientov). Zvýšené hladiny AST a ALT viedli k predčasnemu ukončeniu liečby Alecensou u 1,2 % a u 1,5 % pacientov, v uvedenom poradí. Zvýšené hladiny ALT alebo AST 3. a 4. stupňa boli pozorované u 5 % pacientov, ktorí dostávali Alecensu, v porovnaní s 16 % a 11 % pacientov, ktorí dostávali krizotinib v klinickom skúšaní fázy III, BO28984.

Vzostupy hladiny bilirubínu boli ako nežiaduce reakcie hlásené u 21 % pacientov liečených Alecensou v rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984). Väčšina týchto udalostí mala intenzitu 1. a 2. stupňa; udalosti 3. stupňa boli hlásené u 3,7 % pacientov. Tieto udalosti sa spravidla vyskytli počas prvých 3 mesiacov liečby, zvyčajne boli prechodné a väčšina z nich odznela po úprave dávky. U 7,7 % pacientov viedli vzostupy hladiny bilirubínu k úprave dávky a u 2,0 % pacientov viedli vzostupy hladiny bilirubínu k ukončeniu liečby Alecensou. V klinickom skúšaní fázy III, BO28984 sa zvýšená hladina bilirubínu 3. a 4. stupňa vyskytla u 3,9 % pacientov liečených Alecensou, v porovnaní so žiadnym výskytom u pacientov liečených krizotinibom.

Vzostup hladiny ALT alebo AST vyšší alebo rovný trojnásobku ULN súbežne so vzostupom hladiny celkového bilirubínu vyšším alebo rovným dvojnásobku ULN, s normálnou hladinou alkalickej fosfatázy, sa vyskytol u jedného pacienta liečeného v klinických skúšaní s Alecensou.

Funkciu pečene vrátane hladín ALT, AST a celkového bilirubínu treba u pacientov kontrolovať tak, ako je to uvedené v časti 4.4 a zvládnuť tak, ako je to odporúčané v časti 4.2.

Bradykardia

U pacientov liečených Alecensou v rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) boli hlásené prípady bradykardie (u 11 %) 1. alebo 2. stupňa. Žiadny pacient nemal stupeň závažnosti ≥ 3 . (66 z 365 pacientov (18 %) liečených Alecensou malo po podaní dávky hodnotu srdcovej frekvencie pod 50 úderov za minútu. V klinickom skúšaní fázy III, BO28984, 15% pacientov liečených Alecensou malo po podaní dávky hodnotu srdcovej frekvencie pod 50 úderov za minútu, v porovnaní s 21 % pacientov liečených krizotinibom. U pacientov, u ktorých vznikne symptomatická bradykardia, sa má postupovať tak, ako je to odporúčané v častiach 4.2 a 4.4. Žiaden z prípadov bradykardie nevedol k ukončeniu liečby Alecensou.

Závažná myalgia a vzostupy hladiny CPK

U pacientov liečených Alecensou v rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) boli hlásené prípady myalgie (u 35 %) vrátane udalostí súvisiacich s myalgiou (u 23 %), bolesti kostrového svalstva (u 0,5 %) a artralgie (19 %). Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa a u štyroch pacientov (1,0 %) sa vyskytla udalosť 3. stupňa. Úpravy dávky Alecensy kvôli týmto nežiaducim udalostiam boli potrebné len u dvoch pacientov (0,5 %); liečba Alecensou nebola z dôvodu týchto prípadov myalgie ukončená. V rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) s Alecensou sa vzostupy hladiny CPK vyskytli u 48 % z 363 pacientov, u ktorých boli dostupné hodnoty CPK z laboratórnych vyšetrení. Výskyt vzostupov hladiny CPK ≥ 3 . stupňa bol 4,2 %. Medián času do vzostupu hladiny CPK ≥ 3 . stupňa v rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) bol 14 dní. Úpravy dávky na zvýšenie CPK sa vyskytli u 3,5 % pacientov; k vysadeniu liečby Alecensou kvôli zvýšeniu CPK nedošlo. V klinickom skúšaní BO28984 bola závažná artralgia hlásená u jedného pacienta (0,7 %) v skupine s alektinibom a u dvoch pacientov (1,3 %) v skupine s krizotinibom. Vzostup hladiny CPK ≥ 3 . stupeň bol hlásený u 3,9 % pacientov užívajúcich Alecensu a u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali krizotinib.

Hemolytická anémia

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady hemolytickej anémie so závažnosťou v rozsahu 1. stupňa až 3. stupňa. Z 30 udalostí so známym výsledkom a známym prijatým opatrením s alektinibom väčšina udalostí (66,7 %) vymizla alebo vymizla po úprave dávky alektinibu; 10,0 % vymizlo bez akejkoľvek úpravy dávky. Napriec nasledujúcimi klinickými skúšaniami (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohorta A, YO29449) sa u 2 zo 716 pacientov liečených Alecensou (0,3 %) vyskytli nezávažné udalosti 1. stupňa naznačujúce hemolytickú anémiu. Jeden z týchto prípadov viedol k prerušeniu liečby Alecensou. V klinických skúšaníach ani v období po uvedení lieku na trh neboli pozorované žiadne prípady hemolytickej anémie 4. alebo 5. stupňa (smrteľné) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Účinky týkajúce sa gastrointestinálneho traktu

Zápcha (38 %), nauzea (20 %), hnačka (19 %) a vracanie (14 %) boli najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi (GI) reakciami. Väčšina týchto udalostí bola miernej alebo strednej závažnosti; udalosti 3. stupňa boli hlásené v prípade hnačky (1,0 %), nauzey (0,5 %), vracania (0,2 %) a zápchy (0,2 %). Tieto nežiaduce udalosti nevedli k ukončeniu liečby Alecensou. Medián času do nástupu zápchy, nauzey, hnačky a/alebo vracania v rámci klinických skúšaní (NP28761, NP28673, BO28984) bol 22 dní. Frekvencia výskytu týchto udalostí klesla po prvom mesiaci liečby. V klinickom skúšaní fázy III, BO28984, sa u jedného pacienta (0,7 %) vyskytli nežiaduce udalosti 3. a 4. stupňa závažnosti nauzey, hnačky a zápchy v skupine s Alecensou a v skupine s krizotinibom bol výskyt nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa závažnosti nauzey (3,3 %), hnačky (2,0 %) a vracania (3,3%).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, treba pozorne sledovať a má sa začať s celkovou podpornou starostlivosťou. Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Alecensou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítor proteínkinázy; ATC kód: L01ED03.

Mechanizmus účinku

Alektinib je vysoko selektívny a účinný inhibítor tyrozínkináz ALK a RET (rearranged during transfection). V predklinických štúdiách viedla inhibícia tyrozínkinázovej aktivity ALK k blokáde downstreamových signálnych dráh zahŕňajúcich transduktor signálov a aktivátor transkripcie 3 (STAT 3) a fosfoinozítid 3-kinázu (PI3K)/proteínkinázu B (AKT) a k indukcii smrti nádorových buniek (apoptózy).

Preukázalo sa, že alektinib má *in vitro* a *in vivo* aktivitu proti mutovaným formám ALK enzýmu vrátane mutácií zodpovedných za rezistenciu na krizotinib. Hlavný metabolit alektinibu (M4) vykazoval podobnú *in vitro* účinnosť a aktivitu.

Na základe predklinických údajov alektinib nie je substrátom P-gp ani BCRP, ktoré sú oba efluxnými transportérmi v hematoencefalickej bariére, a preto je schopný distribuovať sa do centrálného nervového systému a byť v ňom zadržaný.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ALK-pozitívny nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti predtým neliečení ALK- inhibítormi

Bezpečnosť a účinnosť Alecensy bola skúmaná v globálnom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy III (BO28984, ALEX) v populácii predtým neliečených pacientov s ALK -pozitívnym NSCLC. Pred zaradením do štúdie bola potrebná u všetkých pacientov centrálna testovaná vzorka tkaniva na pozitívitu expzie ALK proteínu s protilátkou anti-ALK (D5F3) imunochemicky (IHC) pomocou štandardizovanej metódy Ventana.

Do klinického skúšania fázy III bolo celkovo zaradených 303 pacientov, z toho 151 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s krizotinibom a 152 pacientov do skupiny s Alecensou, kde bola Alecensa užívaná perorálne, podľa odporúčaní v dávke 600 mg dvakrát denne.

Stratifikačnými faktormi pre randomizáciu boli výkonnostný stav (performance status) podľa Eastern Cooperative Oncology Group ((ECOG PS) (0/1 verus 2)), rasa (ázijská vs. neázijská) a metastázy v centrálnom nervovom systéme (CNS) na začiatku (áno verus nie). Primárnym cieľovým ukazovateľom skúšania bolo preukázanie superiority liečby Alecensou voči krizotinibu, na základe prežívania bez progresie ochorenia (PFS), hodnoteného skúšajúcim za použitia Kritérií hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), verzia 1.1.

Základné demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia pre liečbu Alecensou boli nasledovné: medián veku 58 rokov (54 rokov v skupine s krizotinibom), 55% pacientov bolo ženského pohlavia (58% v skupine s krizotinibom), 55% populácie bolo neázijského pôvodu (54% v skupine s krizotinibom), 61% nefajčiarov (65% v skupine s krizotinibom), 93% pacientov malo výkonnostný stav ECOG PS v hodnote 0 alebo 1 (93% v skupine s krizotinibom), 97% pacientov bola v IV. štádiu ochorenia (96% v skupine s krizotinibom), 90% pacientov malo histologicky potvrdený adenokarcinóm (94% v skupine s krizotinibom), 40% pacientov malo pred začiatkom liečby metastázy v CNS (38% v skupine s krizotinibom) a 17% pacientov dostalo predošlú rádioterapiu CNS (14% v skupine s krizotinibom).

Skúšanie splnilo primárny cieľový ukazovateľ v čase primárnej analýzy preukázaním štatisticky významným zlepšením PFS, hodnoteným skúšajúcim. Údaje o účinnosti sú zhrnuté v Tabuľke 4 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS podľa hodnotenia skúšajúceho sú zobrazené v grafe 1.

Tabuľka 4 Súhrn výsledkov účinnosti zo štúdie BO28984 (ALEX)

	Krizotinib N=151	Alecensa N=152
Medián trvania následného sledovania (mesiace)	17,6 (rozsah 0,3-27,0)	18,6 (rozsah 0,5-29,0)
Primárny parameter účinnosti		
PFS (INV) Počet pacientov s udalosťou N (%) Medián trvania (mesiace) [95% IS]	102 (68%) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41%) NE [17,7; NE]
HR [95% IS] Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001	
Sekundárne parametre účinnosti		
PFS (IRC)* Počet pacientov s udalosťou N (%) Medián trvania (mesiace) [95% IS]	92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41%) 25,7 [19,9; NE]
HR [95% IS] Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Čas do progresie metastáz v CNS (IRC)*, ** Počet pacientov s udalosťou N (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR v závislosti od prípadu [95% IS] Stratifikovaná log-rank p-hodnota	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001	
12-mesačná kumulatívna incidencia progresie CNS (IRC) [95% IS]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, *** S odpoveďou na liečbu N (%) [95% IS]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Celkové prežívanie* Počet pacientov s udalosťou N (%) Medián (mesiace) [95% IS]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [95% IS]	0,76 [0,48; 1,20]	
Trvanie odpovede (INV) Medián (mesiace) [95% IS]	N=114 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]

	Krizotinib N=151	Alecensa N=152
CNS-ORR u pacientov s merateľnými metastázami v CNS pred začiatkom liečby	N=22	N=21
Odpovedajúci na liečbu metastáz v CNS N (%) [95% IS]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
CNS-CR N (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR, medián (mesiace) [95% IS]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR u pacientov s merateľnými a nemerateľnými metastázami v CNS pred začiatkom liečby (IRC)	N=58	N=64
Odpovedajúci na liečbu metastáz v CNS N (%) [95% IS]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CNS-CR N (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR, medián (mesiace) [95% IS]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

* Časť kľúčových sekundárnych cieľov hierarchického testovania

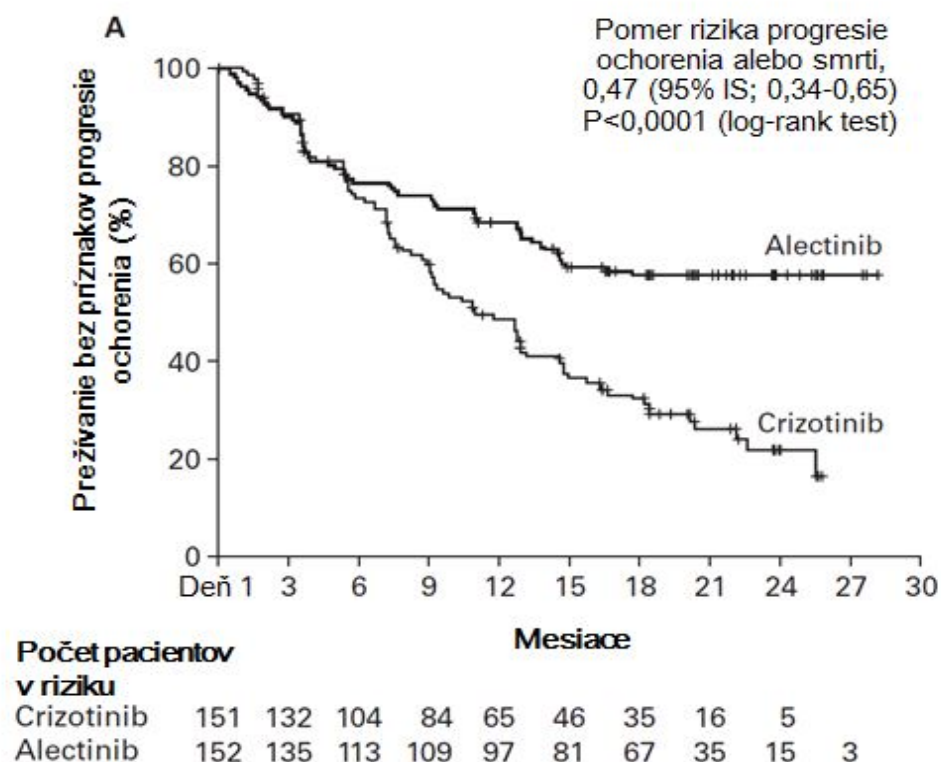
** Analýza kompetitívnych rizík pri progresii metastáz v CNS, systémovej progresii alebo smrti ako vzájomne kompetitívnych udalostí

*** 2 pacienti v skupine s krizotinibom a 6 pacientov v skupine s alektinibom malo CR

IS = interval spoľahlivosti; CNS= centrálny nervový systém, CR= kompletná odpoveď (complete response); DOR = trvanie odpovede (duration of response); HR = pomer rizika (hazard ratio); IRF = centrálna nezávislá komisia (Independent Review Committee); INV = skúšajúci (investigator); NE = nie je možné odhadnúť(not estimable); ORR= miera objektívnej odpovede (objective response rate); PFS= prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression free survival)

Rozsah prínosu PFS bol zhodný pre pacientov s metastázami v CNS pred začiatkom liečby (pomer rizika (HR) = 0,40; 95% interval spoľahlivosti (IS): 0,25-0,64; medián PFS u pacientov v skupine s Alecensou = nie je možné odhadnúť (NE); 95% IS: 9,2-NE; medián PFS u pacientov v skupine s krizotinibom = 7,4 mesiaca; 95% IS: 6,6-9,6) a bez metastáz v CNS pred začiatkom liečby (HR = 0,51; 95% IS: 0,33-0,80; medián PFS v skupine s Alecensou = NE; 95% IS: NE; NE; medián PFS v skupine s krizotinibom = 14,8 mesiaca; 95% IS: 10,8-20,3); čo znamená v prospech Alecensy oproti krizotinibu, v oboch podskupinách.

Graf 1 Kaplanove- Meierove znázornenie hodnotiace PFS v skúšaní BO28984 (ALEX), podľa skúšajúcich



Pacienti predtým liečení krizotinibom

Bezpečnosť a účinnosť Alecensy u pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí boli predtým liečení krizotinibom, sa skúmali v dvoch klinických skúšaní fázy I/II (NP28673 a NP28761).

NP28673

Štúdia NP28673 bola multicentrická štúdia fázy I/II s jednou skupinou, ktorá sa uskutočnila u pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC, u ktorých v predchádzajúcom období došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom. Okrem krizotinibu mohli pacienti podstúpiť predchádzajúcu liečbu chemoterapiou. Do fázy II tejto štúdie bolo zahrnutých celkovo 138 pacientov, ktorým bola Alecensa podávaná perorálne v odporúčanej dávke 600 mg dvakrát denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zhodnotiť účinnosť Alecensy podľa výskytu objektívnej odpovede na liečbu (Objective Response Rate, ORR) hodnoteného centrálnou nezávislou hodnotiacou komisiou (Independent Review Committee, IRC) pomocou RECIST, verzia 1.1, v celkovej populácii (s predchádzajúcou expozíciou liečby cytotoxickými chemoterapeutikami alebo bez nej). Pridruženým primárnym koncovým ukazovateľom bolo zhodnotiť ORR hodnotený centrálnou IRC pomocou RECIST 1.1 u pacientov s predchádzajúcou expozíciou liečby cytotoxickými chemoterapeutikami. Dolná hranica intervalu spoľahlivosti pre odhadovaný ORR prevyšujúca vopred špecifikovanú prahovú hodnotu 35 % znamená dosiahnutie štatisticky významného výsledku.

Demografické charakteristiky pacientov sa zhodovali s demografickými charakteristikami populácie s ALK-pozitívnym NSCLC. Pokiaľ ide o demografické charakteristiky, celkovú populáciu v štúdiu tvorilo 67 % belochov, 26 % Ázijcov, 56 % žien a priemerný vek pacientov bol 52 rokov. Väčšina pacientov nemala fajčiarsku anamnézu (70 %). ECOG PS bol pri zaradení do štúdie rovný 0 alebo 1 u 90,6 % pacientov alebo 2 u 9,4 % pacientov. V čase zaradenia do štúdie malo 99 % pacientov ochorenie v IV. štádiu, 61 % pacientov malo metastázy v mozgu a u 96 % pacientov boli nádory klasifikované ako adenokarcinóm. Medzi pacientmi zahrnutými do štúdie bolo 20 % pacientov,

u ktorých v predchádzajúcom období došlo k progresii ochorenia počas liečby samotným krizotinibom, a 80 % pacientov, u ktorých v predchádzajúcom období došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom a aspoň jedným chemoterapeutikom.

Štúdia NP28761

Štúdia NP28761 bola multicentrická štúdia fázy I/II s jednou skupinou, ktorá sa uskutočnila u pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC, u ktorých v predchádzajúcom období došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom. Okrem krizotinibu mohli pacienti podstúpiť predchádzajúcu liečbu chemoterapiou. Do fázy II tejto štúdie bolo zahrnutých celkovo 87 pacientov, ktorým bola Alecensa podávaná perorálne v odporúčanej dávke 600 mg dvakrát denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zhodnotiť účinnosť Alecensy podľa ORR hodnoteného centrálnou IRC pomocou kritérií RECIST verzia 1.1. Dolná hranica intervalu spoľahlivosti pre odhadovaný ORR prevyšujúca vopred špecifikovanú prahovú hodnotu 35 % znamená dosiahnutie štatisticky významného výsledku.

Demografické charakteristiky pacientov sa zhodovali s demografickými charakteristikami populácie s ALK-pozitívnym NSCLC. Pokiaľ ide o demografické charakteristiky, celkovú populáciu v štúdiu tvorilo 84 % belochov, 8 % Ázijcov, 55 % žien. Priemerný vek pacientov bol 54 rokov. Väčšina pacientov nemala fajčiarsku anamnézu (62%). ECOG PS bol pri zaradení do štúdie rovný 0 alebo 1 u 89,7 % pacientov alebo 2 u 10,3 % pacientov. V čase zaradenia do štúdie malo 99 % pacientov ochorenie v IV. štádiu, 60 % pacientov malo metastázy v mozgu a u 94 % pacientov boli nádory klasifikované ako adenokarcinóm. Medzi pacientmi zahrnutými do štúdie bolo 26 % pacientov, u ktorých v predchádzajúcom období došlo k progresii ochorenia počas liečby samotným krizotinibom, a 74 % pacientov, u ktorých v predchádzajúcom období došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom a aspoň jedným chemoterapeutikom.

Hlavné výsledky účinnosti zo štúdií NP28673 a NP28761 sú zhrnuté v tabuľke 5. Súhrn výsledkov kombinovanej analýzy koncových ukazovateľov týkajúcich sa CNS je prezentovaný v tabuľke 6.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti zo štúdií NP28673 a NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dvakrát denne	NP28761 Alecensa 600 mg dvakrát denne
Medián trvania sledovania (mesiace)	21 (rozmedzie 1 - 30)	17 (rozmedzie 1 - 29)
Primárne koncové ukazovatele účinnosti		
ORR (IRC) v populácii s RE Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu N (%) [95 % IS]	N=122 ^a 62 (50,8 %) [41,6 %; 60,0 %]	N = 67 ^b 35 (52,2 %) [39,7 %; 64,6 %]
ORR (IRC) u pacientov predtým liečených chemoterapiou Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu N (%) [95 % IS]	N = 96 43 (44,8 %) [34,6 %; 55,3 %]	
Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti		
DOR (IRC) Počet pacientov s udalosťou N (%) Medián (mesiace) [95 % IS]	N = 62 36 (58,1 %) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Počet pacientov s udalosťou N (%) Medián trvania (mesiace) [95 % IS]	N = 138 98 (71,0 %) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7 %) 8,2 [6,3; 12,6]

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede na liečbu (duration of response); IRC = nezávislá hodnotiacia komisia (independent review committee); NE = neodhadnuteľné (not estimable); ORR = výskyt objektívnej odpovede na liečbu (objective response rate); PFS = prežívanie do progresie (progression free survival); RE = hodnotiteľná odpoveď na liečbu (response evaluable)

^a 16 pacientov nemalo podľa IRC merateľné ochorenie pri zaradení do štúdie a IRC ich nezahrnula do populácie s hodnotiteľnou odpoveďou na liečbu.

^b 20 pacientov nemalo podľa IRC merateľné ochorenie pri zaradení do štúdie a IRC ich nezahrnula do populácie s hodnotiteľnou odpoveďou na liečbu.

Výsledky týkajúce sa ORR zo štúdií NP28673 a NP28761 sa zhodovali naprieč podskupinami pacientov vytvorených podľa východiskových charakteristík, akými boli vek, pohlavie, rasa, ECOG PS, metastázy v CNS a predchádzajúce použitie chemoterapie, zvlášť keď sa zohľadní malý počet pacientov v niektorých podskupinách.

Tabuľka 6 Súhrn výsledkov kombinovanej analýzy cieľových ukazovateľov týkajúcich sa CNS zo štúdií NP28673 a NP28761

Parametre týkajúce sa CNS (NP28673 a NP28761)	Alecensa 600 mg dvakrát denne
Pacienti s merateľnými léziami v CNS pri zaradení do štúdie	N = 50
ORR (IRC) z hľadiska CNS	
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu (%)	32 (64,0 %)
[95 % IS]	[49,2; 77,1]
Kompletná odpoveď	11 (22,0 %)
Parciálna odpoveď	21 (42,0 %)
DOR (IRC) z hľadiska CNS	N = 32
Počet pacientov s udalosťou (%)	18 (56,3 %)
Medián (mesiace)	11,1
[95 % IS]	[7,6; NE]

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede na liečbu (duration of response); IRC = nezávislá hodnotiaca komisia (independent review committee); ORR = výskyt objektívnej odpovede na liečbu (objective response rate); NE = neodhadnuteľné (not estimable).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Alecensou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom pľúc (s malobunkovým a nemalobunkovým karcinómom) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre alektinibu a jeho hlavného aktívneho metabolitu (M4) boli charakterizované u pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC a u zdravých osôb. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli geometrické priemery (koeficient variácie %) hodnôt C_{max} , C_{min} a AUC_{0-12hr} alektinibu v rovnovážnom stave približne 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) a 7 430 ng*h/ml (45,7 %) v uvedenom poradí. Geometrické priemery hodnôt C_{max} , C_{min} a AUC_{0-12hr} M4 v rovnovážnom stave boli v uvedenom poradí približne 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) a 2 810 ng*h/ml (45,9 %).

Absorpcia

U pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC sa po perorálnom podávaní 600 mg dvakrát denne spolu s jedlom alektinib absorboval a dosiahol T_{max} približne po 4 až 6 hodinách.

Pri pravidelnom podávaní alektinibu v dávke 600 mg dvakrát denne sa rovnovážny stav dosiahne v priebehu 7 dní. Hodnota pomeru kumulácie pri schéme so 600 mg dávkou podávanou dvakrát denne bola približne 6-násobná. Populačná FK analýza podporuje predpoklad, že hodnoty sú úmerné dávke alektinibu naprieč rozmedzím dávok od 300 do 900 mg, keď sa podáva spolu s jedlom.

U zdravých osôb bola absolútna biologická dostupnosť kapsúl alektinibu 36,9 % (90 % IS: 33,9 %, 40,3 %), keď sa podával spolu s jedlom.

Po jednorazovom perorálnom podaní 600 mg s vysoko kalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku sa expozícia alektinibu a M4 zvýšila približne 3-násobne v porovnaní s podaním nalačno (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Alektinib a jeho hlavný metabolit M4 sa vo vysokej miere viažu na ľudské plazmatické bielkoviny (> 99 %), nezávisle od koncentrácie liečiva. Priemerný pomer koncentrácií v ľudskej krvi a v plazme, stanovený *in vitro* pri klinicky významných koncentráciách, je 2,64 pri alektinibe a 2,50 pri M4.

Po intravenóznom (i.v.) podaní bol geometrický priemer distribučného objemu alektinibu v rovnovážnom stave (V_{ss}) 475 l, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu do tkanív.

Na základe *in vitro* údajov alektinib nie je substrátom P-gp. Alektinib a M4 nie sú substrátmi BCRP ani transportného polypeptidu organických aniónov (OATP) 1B1/B3.

Biotransformácia

In vitro štúdie metabolizmu ukázali, že CYP3A4 je hlavným izoenzýmom CYP, ktorý sprostredkuje metabolizmus alektinibu a jeho hlavného metabolitu M4, a odhaduje sa, že sa podieľa v 40 % - 50 % na metabolizme alektinibu. Výsledky zo štúdie hmotnostnej rovnováhy u ľudí preukázali, že alektinib a M4 sú hlavnými cirkulujúcimi zložkami v plazme, pričom tvorili 76 % celkovej izotopom značenej látky v plazme. Geometrický priemer pomeru metabolit/východisková zlúčenina v rovnovážnom stave je 0,399.

Metabolit M1b sa zistil ako vedľajší metabolit v podmienkach *in vitro* a v ľudskej plazme zdravých osôb. Tvorba metabolitu M1b a jeho vedľajšieho izoméru M1 je pravdepodobne katalyzovaná kombináciou izoenzýmov CYP (vrátane izoenzýmov iných ako CYP3A) a enzýmov aldehyddehydrogenázy (ALDH).

In vitro štúdie poukazujú na to, že ani alektinib, ani jeho hlavný aktívny metabolit (M4) v klinicky významných koncentráciách neinhibujú CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6. Alektinib v klinicky významných koncentráciách neinhiboval OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 alebo OCT2 v podmienkach *in vitro*.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky ^{14}C -značeného alektinibu zdravým osobám sa veľká časť izotopom značenej látky vylúčila stolicou (zachytilo sa v priemere 97,8 %) a minimálna časť sa vylúčila močom (zachytilo sa v priemere 0,46 %). Stolicou sa vylúčilo 84 % dávky vo forme nezmeneného alektinibu a 5,8 % dávky vo forme M4.

Na základe populačnej FK analýzy bol zdanlivý klírens (CL/F - klírens/frakcia vstrebaného liečiva) alektinibu 81,9 l/hodina. Geometrický priemer individuálnych odhadov eliminačného polčasu alektinibu bol 32,5 hodiny. Zodpovedajúce hodnoty pre M4 boli v uvedenom poradí 217 l/hodina a 30,7 hodiny.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

Močom sa v nezmenenej forme vylučuje zanedbateľné množstvo alektinibu a aktívneho metabolitu M4 (< 0,2 % dávky). Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bola expozícia alektinibu a M4 u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa farmakokinetika alektinibu neskúmala.

Porucha funkcie pečene

Keďže alektinib sa eliminuje hlavne prostredníctvom metabolizmu v pečeni, porucha funkcie pečene môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu alektinibu a/alebo jeho hlavného metabolitu M4. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bola expozícia alektinibu a M4 u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene podobná ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg alektinibu osobám so závažnou (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene zostal C_{\max} alektinibu rovnaký a AUC_{inf} sa 2,2 násobne zvýšil v porovnaní s rovnakými parametrami u zodpovedajúcich zdravých osôb. C_{\max} M4 sa znížil o 39% a AUC_{inf} o 34 %, výsledná kombinovaná expozícia alektinibu a M4 (AUC_{inf}) bola 1,8 násobne vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami.

Štúdia s pacientmi s poruchou funkcie pečene tiež zahŕňala pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami bola v tejto skupine pozorovaná mierne zvýšená expozícia alektinibu. U pacientov v skupine s triedou B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie sa však vo všeobecnosti nezaznamenali abnormálne hodnoty bilirubínu, albumínu alebo zmena protrombínového času, čo naznačuje, že je možné, že nepredstavovali reprezentatívnu vzorku pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene so zníženou metabolickou aktivitou.

Vplyv veku, telesnej hmotnosti, rasy a pohlavia

Vek, telesná hmotnosť, rasa a pohlavie nemali žiadny klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu alektinibu a M4. Pacienti zaradení do klinických štúdií mali telesnú hmotnosť v rozmedzí 36,9 - 123 kg. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov s extrémnou telesnou hmotnosťou (> 130 kg) (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity stanovujúce karcinogénny potenciál alektinibu.

Mutagenita

Alektinib nebol mutagénny *in vitro* v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test), ale vyvolal mierne zvýšenie numerických aberácií v bunkách pľúc čínskeho škrečka (Chinese Hamster Lung, CHL) v *in vitro* cytogenetickom teste s metabolickou aktiváciou a v mikrojadrách v mikronukleovom teste na kostnej dreni potkanov. Mechanizmom indukcie mikrojadier bola abnormálna segregácia chromozómov (aneugenicita) a nie klastogénny účinok na chromozómy.

Poškodenie fertility

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv alektinibu. V štúdiách celkovej toxicity sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc. Tieto štúdie sa uskutočnili na potkanoch a opiciach pri expozíciách rovných alebo vyšších ako 2,6-násobok (u potkanov) a 0,5-násobok (u opíc) expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní odporúčanej dávky 600 mg dvakrát denne a stanovenej na základe plochy pod krivkou (AUC).

Teratogenita

Alektinib spôsobil embryo-fetálnu toxicitu u gravidných samíc potkanov a králikov. U gravidných samíc potkanov spôsobil alektinib celkové straty (potraty) embryí a plodov pri expozíciách 4,5-násobne prevyšujúcich expozíciu (hodnotu AUC) dosiahnutú u ľudí a malé plody so spomalenou osifikáciou a s miernymi abnormalitami orgánov pri expozíciách 2,7-násobne prevyšujúcich expozíciu (hodnotu AUC) dosiahnutú u ľudí. U gravidných samíc králikov spôsobil alektinib straty embryí a plodov, malé plody a zvýšený výskyt zmien skeletu pri expozíciách 2,9-násobne prevyšujúcich expozíciu (hodnotu AUC) dosiahnutú u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky.

Iné

Alektinib absorbuje ultrafialové (UV) žiarenie medzi 200 a 400 nm a preukázal sa u neho fototoxický potenciál v *in vitro* teste fototoxicity na kultivovaných myších fibroblastoch vystavených UVA žiarením.

Cieľové orgány u potkanov aj u opíc pri klinicky významných expozíciách v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní zahŕňali nasledovné, ale neobmedzovali sa len na ne: erytroidný systém, gastrointestinálny trakt a hepatobiliárny systém.

Abnormálna morfológia erytrocytov sa pozorovala pri expozíciách rovných alebo vyšších ako 10 - 60 % expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC. Rozšírenie proliferatívnej zóny na gastrointestinálnej (GI) sliznici sa u oboch druhov zvierat pozorovalo pri expozíciách rovných alebo vyšších ako 20 - 120 % expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC. Zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy (ALP) a priameho (konjugovaného) bilirubínu ako aj vakuolizácia/degenerácia/nekróza epitelových buniek

žlčovýchodov a zväčšenie/fokálna nekróza hepatocytov sa pozorovali u potkanov a/alebo opíc pri expozíciách rovných alebo vyšších ako 20 - 30 % expozície dosiahnutej u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky a stanovenej na základe AUC.

U opíc sa pri expozíciách blízkyh klinicky významným expozíciám pozoroval mierny hypotenzný účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Monohydrát laktózy
Hydroxypropylcelulóza
Laurylsírán sodný
Stearan horečnatý
Vápenatá soľ karmelózy

Obal kapsuly

Hypromelóza
Karagenan
Chlorid draselný
Oxid titaničitý (E171)
Kukuričný škrob
Karnaubský vosk

Atrament na potlač

Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karnaubský vosk
Biely šelak
Glycerol-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaše

Uchovávajúte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z hliníka/hliníka (PA/Alu/PVC/Alu) obsahujúce 8 tvrdých kapsúl.
Veľkosť balenia: 224 (4 balenia po 56) tvrdých kapsúl.

Fľaša HDPE s detským bezpečnostným uzáverom a integrovaným vysúšadlom.

Veľkosť balenia: 240 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. februára 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
NEMECKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA- BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly
alektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje alektiníbiumchlorid v množstve zodpovedajúcom 150 mg alektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

224 (4 balenia po 56) tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1169/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

alecensa

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA- BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly
alektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje alektiníbiumchlorid v množstve zodpovedajúcom 150 mg alektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

56 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1169/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alecensa

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly
alektinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA - FĽAŠA

1. NÁZOV LIEKU

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly
alektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje alektiníbiumchlorid v množstve zodpovedajúcom 150 mg alektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

240 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1169/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

alecensa

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BEZPROSTREDNOM OBALE

ETIKETA NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly
alektinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje alektiníbiumchlorid v množstve zodpovedajúcom 150 mg alektinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

240 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1169/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Alecensa 150 mg tvrdé kapsuly alektinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Alecensa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Alecensu
3. Ako užívať Alecensu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Alecensu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Alecensa a na čo sa používa

Čo je Alecensa

Alecensa je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo alektinib.

Na čo sa Alecensa používa

Alecensa sa používa na liečbu dospelých pacientov s typom zhubného nádoru pľúc nazývaným "nemalobunkový karcinóm pľúc" (non-small cell lung cancer „NSCLC“). Používa sa, ak máte zhubný nádor pľúc:

- ktorý je „ALK-pozitívny“ – to znamená, že vaše nádorové bunky majú chybu v géne, ktorý produkuje enzým nazývaný ALK („kináza anaplastického lymfómu“), pozri „Ako Alecensa pôsobí“, uvedené nižšie
- a ktorý je pokročilý.

Alecensa vám môže byť predpísaná ako liek prvej voľby na liečbu nádoru pľúc, alebo ak ste boli predtým liečený liekom, ktorý obsahoval „krizotinib“.

Ako Alecensa pôsobí

Alecensa blokuje účinok enzýmu nazývaného „tyrozínkináza ALK“. Abnormálne formy tohto enzýmu (ktoré sú dôsledkom chyby v géne, ktorý ho produkuje) pomáhajú podporovať rast nádorových buniek. Alecensa môže spomaliť alebo zastaviť rast vášho zhubného nádoru. Môže tiež pomôcť zmenšiť váš zhubný nádor.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Alecensa pôsobí alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Alecensu

Neužívajte Alecensu

- ak ste alergický na alektinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Alecensu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Alecensu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste niekedy mali žalúdočné alebo črevné problémy ako prederavenia (perforácia), alebo ak máte stavy zapríčiňujúce zápal vo vnútri brucha (divertikulitída), alebo ak sa vo vnútri brucha rozšírila rakovina (metastázy). Je možné, že Alecensa môže zvýšiť riziko vzniku prederavení v stene čreva.
- ak máte dedičný problém nazývaný „intolerancia (neznášanlivosť) galaktózy“, „vrodený deficit (nedostatok) laktázy“ alebo „malabsorpcia (nedostatočné vstrebávanie) glukózy a galaktózy“.

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Alecensu.

Ihneď po užití Alecensy sa poraďte so svojim lekárom:

- ak sa u vás objaví silná bolesť žalúdka alebo brucha, horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie alebo stuhnutie v oblasti brucha alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky prederavenia v stene čreva.

Alecensa môže spôsobiť vedľajšie účinky, o ktorých musíte bezodkladne informovať svojho lekára.

Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú:

- poškodenie pečene (hepatotoxicitu). Váš lekár vám urobí krvné vyšetrenia pred začiatkom liečby, potom každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov vašej liečby a potom v menej častých intervaloch. Pomocou nich bude kontrolovať, či počas užívania Alecensy nemáte problémy s pečeňou. Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných prejavov: zožltnutie kože alebo očných bielok, bolesť na pravej strane v oblasti žalúdka, tmavý moč, svrbiaca koža, pocit menšieho hladu ako zvyčajne, nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie, únava, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne.
- pomalý tlkot srdca (bradykardiu).
- zápal pľúc (pneumonitídu). Alecensa môže spôsobiť závažný alebo život ohrozujúci opuch (zápal) pľúc počas liečby. Prejavy môžu byť podobné prejavom vášho zhubného nádoru pľúc. Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek novovzniknuté alebo zhoršujúce sa prejavy zahŕňajúce ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť alebo kašeľ s hlienom alebo bez hlienu alebo horúčku.
- silnú bolesť svalov, citlivosť svalov a slabosť svalov (myalgiu). Váš lekár vám bude robiť krvné vyšetrenia aspoň každé 2 týždne počas prvého mesiaca a podľa potreby počas liečby Alecensou. Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú novovzniknuté alebo zhoršujúce sa prejavy problémov so svalmi vrátane nevysvetliteľnej bolesti svalov alebo bolesti svalov, ktorá neustupuje, citlivosti svalov alebo slabosti svalov.
- abnormálny rozpad červených krviniek (hemolytickú anémiu). Bezodkladne informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne únava, slabosť alebo dýchavičnosť.

Počas užívania Alecensy si na tieto vedľajšie účinky dávajte pozor. Ďalšie informácie si pozrite v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Citlivosť na slnečné žiarenie

Nevystavujte sa akémukoľvek dlhodobému pôsobeniu slnka počas liečby Alecensou a 7 dní po jej ukončení. Musíte používať prípravok na opaľovanie a balzam na pery, ktoré majú ochranný faktor (SPF) 50 alebo vyšší, aby vám pomohli predísť spáleniu slnkom.

Vyšetrenia a kontroly

Ak máte užívať Alecensu, váš lekár vám urobí krvné vyšetrenia pred začiatkom liečby, potom každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov vašej liečby a potom v menej častých intervaloch. Pomocou nich bude kontrolovať, či počas užívania Alecensy nemáte problémy s pečeňou alebo so svalmi.

Deti a dospelávajúci

Alecensa sa neskúmala u detí alebo dospelávajúcich. Tento liek nepodávajúte deťom alebo dospelávajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Alecensa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a liekov rastlinného pôvodu. Dôvodom je, že Alecensa môže ovplyvňovať spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Alecensa.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate liek obsahujúci niektoré z nasledovných liečiv:

- digoxín, čo je liečivo používané na liečbu problémov so srdcom
- dabigatránetexilát, čo je liečivo používané na liečbu krvných zrazenín
- metotrexát, čo je liečivo používané na liečbu závažného zápalu kĺbov, rakoviny a kožného ochorenia psoriáza
- nilotinib, čo je liečivo používané na liečbu niektorých typov rakoviny
- lapatinib, čo je liečivo používané na liečbu niektorých typov rakoviny prsníka
- mitoxantrón, čo je liečivo používané na liečbu niektorých typov rakoviny alebo sklerózy multiplex (ochorenie, ktoré postihuje centrálny nervový systém a poškodzuje obal, ktorý chráni nervy)
- everolimus, čo je liečivo používané na liečbu niektorých typov rakoviny alebo sa používa na to, aby zabránilo imunitnému systému tela odvrhnúť transplantovaný orgán
- sirolimus, čo je liečivo používané na to, aby zabránilo imunitnému systému tela odvrhnúť transplantovaný orgán
- topotekán, čo je liečivo používané na liečbu niektorých typov rakoviny
- liečivá používané na liečbu syndrómu získanej imunitnej nedostatočnosti/vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (AIDS/HIV) (napr. ritonavír, sachinavír)
- liečivá používané na liečbu infekcií. Patria sem liečivá, ktoré liečia plesňové infekcie (antimykotiká ako napríklad ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol) a liečivá, ktoré liečia isté typy bakteriálnych infekcií (antibiotiká ako napríklad telitromycín)
- ľubovník bodkovaný, bylenný liek používaný na liečbu depresie
- liečivá používané na potlačenie záchvatov (antiepileptiká ako napríklad fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital)
- liečivá používané na liečbu tuberkulózy (napr. rifampicín, rifabutín)
- nefazodón, liečivo používané na liečbu depresie

Perorálne antikoncepčné tablety

Ak počas liečby Alecensou užívate perorálne (ústami) antikoncepčné tablety, účinok perorálnych antikoncepčných tabliet môže byť znížený.

Alecensa a jedlo a nápoje

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak počas liečby Alecensou pijete grapefruitový džús alebo jete grapefruit alebo Sevillské (horké) pomaranče, keďže to môže zmeniť množstvo Alecensy vo vašom tele.

Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie - informácia pre ženy

Antikoncepcia - informácia pre ženy

- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak môžete otehotnieť, musíte používať vysoko účinný spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu) počas liečby a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby. Poradte sa so svojím lekárom o spôsoboch antikoncepcie, ktoré sú vhodné pre vás a vášho partnera. Ak počas liečby Alecensou užívate perorálne (ústami) antikoncepčné tablety, účinok perorálnych antikoncepčných tabliet môže byť znížený.

Tehotenstvo

- Neužívajte Alecensu, ak ste tehotná. Dôvodom je, že môže poškodiť vaše dieťa.
- Ak otehotníte počas užívania tohto lieku alebo v priebehu 3 mesiacov po užití vašej poslednej dávky, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

- Počas užívania tohto lieku nedojčíte. Dôvodom je, že nie je známe, či Alecensa môže prejsť do materského mlieka, a preto môže poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov buďte zvlášť obozretný, pretože počas liečby Alecensou sa u vás môžu vyskytnúť problémy so zrakom alebo spomalenie tlkotu srdca alebo nízky krvný tlak, ktorý môže viesť k mdlobe alebo závratu.

Alecensa obsahuje laktózu

Alecensa obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate alebo nedokážete stráviť niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Alecensa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 48 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v odporúčanej dennej dávke (1 200 mg). To sa rovná 2,4 % z odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako užívať Alecensu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku sa užíva

- Odporúčaná dávka je 4 kapsuly (600 mg) dvakrát denne.
- To znamená, že užitiete celkovo 8 kapsúl (1 200 mg) každý deň.

Ak máte závažné problémy s pečeňou pred začiatkom liečby Alecensou:

- Odporúčaná dávka je 3 kapsuly (450 mg) dvakrát denne.
- To znamená, že užitiete celkovo 6 kapsúl (900 mg) každý deň.

Za určitých okolností váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo, ak sa necítite dobre.

Ako sa liek užíva

- Alecensa sa užíva ústami. Prehltnite každú kapsulu vcelku. Kapsuly neotvárajte ani nerozpúšťajte.
- Alecensu musíte užívať s jedlom.

Ak budete po užití Alecensy vracat'

Ak budete po užití dávky Alecensy vracat', neužite dodatočnú dávku, stačí, ak užijete vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Ak užijete viac Alecensy, ako máte

Ak užijete viac Alecensy, ako máte, bezodkladne to povedzte lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie tohto lieku a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Alecensu

- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva viac ako 6 hodín, zabudnutú dávku užite hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak do užitia vašej ďalšej dávky zostáva menej ako 6 hodín, zabudnutú dávku vynechajte. Potom užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Alecensu

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, že by ste sa o tom najprv poradili so svojim lekárom. Je dôležité užívať Alecensu dvakrát denne tak dlho, ako vám ju váš lekár predpisuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Bezodkladne informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov. Váš lekár môže znížiť vašu dávku, prerušiť vašu liečbu na krátky čas alebo ukončiť vašu liečbu natrvalo:

- Novovzniknuté alebo zhoršujúce sa prejavy zahŕňajúce ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť alebo kašeľ s hlienom alebo bez hlienu alebo horúčku - tieto prejavy môžu byť podobné prejavom vášho zhubného nádoru pľúc (možné prejavy zápalu pľúc - pneumonitídy). Alecensa môže spôsobiť závažný alebo život ohrozujúci zápal pľúc počas liečby.
- Zožltnutie kože alebo očných bielok, bolesť na pravej strane v oblasti žalúdka, tmavý moč, svrbivá koža, pocit menšieho hladu ako zvyčajne, nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie, únava, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne (možné prejavy problémov s pečeňou).
- Novovzniknuté alebo zhoršujúce sa prejavy problémov so svalmi vrátane nevysvetliteľnej bolesti svalov alebo bolesti svalov, ktorá neustupuje, citlivosti svalov alebo slabosti svalov (možné prejavy problémov so svalmi).
- Mdloba, závrat a nízky krvný tlak (možné prejavy pomalého tlkotu srdca).
- Únava, slabosť alebo dýchavičnosť (možné prejavy abnormálneho rozpadu červených krviniek, známeho ako hemolytická anémia).

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- abnormálne (mimo normy) výsledky krvných vyšetrení zameraných na kontrolu problémov s pečeňou (vysoké hladiny alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a bilirubínu),
- abnormálne výsledky krvných vyšetrení zameraných na kontrolu poškodenia svalov (vysoká hladina kreatínfosfokinázy)
- môžete pociťovať únavu, slabosť alebo dýchavičnosť kvôli zníženiu počtu červených krviniek, známe ako anémia
- vracanie - ak budete po užití dávky Alecensy vracať, neužite dodatočnú dávku, stačí, ak užijete vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase
- zápcha
- hnačka
- nevoľnosť (nauzea)
- problémy s očami vrátane rozmazaného videnia, straty zraku, čiernych bodiek alebo bielych bodiek v zornom poli a dvojitého videnia
- vyrážka
- opuch spôsobený nahromadením tekutiny v tele (edém)
- nárast telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- abnormálne (mimo normy) výsledky krvných vyšetrení zameraných na kontrolu funkcie obličiek (vysoká hladina kreatinínu)
- abnormálne výsledky krvných vyšetrení zameraných na kontrolu ochorenia pečene a porúch kostí (vysoká hladina alkalickéj fosfatázy)
- zápal sliznice úst
- citlivosť na slnečné žiarenie - nevystavujte sa slnku na akékoľvek dlhšie obdobie počas liečby Alecensou a 7 dní po jej ukončení. Musíte používať prípravok na opaľovanie a balzam na pery, ktoré majú ochranný faktor (SPF) 50 alebo vyšší, aby vám pomohli predísť spáleniu slnkom
- zmena vnímania chuti
- problémy s funkciou obličiek vrátane rýchleho poklesu funkcie obličiek (akútne poškodenie obličiek).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Alecensu

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a buď na blistri alebo na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Ak je Alecensa balená v blistroch, uchovávajúte ju v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.
- Ak je Alecensa balená vo fľašiach, uchovávajúte ju v pôvodnom balení a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Alecensa obsahuje

- Liečivo je alektinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje alektiníbumchlorid v množstve zodpovedajúcom 150 mg alektinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - *Obsah kapsuly*: monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Alecensa obsahuje laktózu“), hydroxypropylcelulóza, laurylsíran sodný (pozri časť 2 „Alecensa obsahuje sodík“), stearan horečnatý a vápenatá soľ karmelózy
 - *Obal kapsuly*: hypromelóza, karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý (E171), kukuričný škrob a karnaubský vosk
 - *Atrament na potlač* : červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmín (E132), karnaubský vosk, biely šelak a glycerol monooleát.

Ako vyzerá Alecensa a obsah balenia

Alecensa tvrdé kapsuly sú biele, s označením „ALE“ vytlačeným čiernym atramentom na viečku a označením „150“ vytlačeným čiernym atramentom na tele kapsuly.

Kapsuly sa dodávajú v blistroch a sú dostupné v škatuľkách obsahujúcich 224 tvrdých kapsúl (4 balenia po 56). Kapsuly sú tiež dostupné v plastových fľašiach obsahujúcich 240 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
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

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.