

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alecensa 150 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 33,7 mg laktos (som monohydrat) och 6 mg natrium (som natriumlaurilsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Vit hård kapsel, 19,2 mm lång, med "ALE" tryckt med svart bläck på överdelen och "150 mg" tryckt med svart bläck på underdelen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Alecensa är indicerat som monoterapi för första linjens behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Alecensa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Alecensa bör initieras och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

En validerad ALK-analys krävs för att identifiera ALK-positiva patienter med NSCLC. ALK-positiv NSCLC ska fastställas innan behandling med Alecensa inleds.

#### Dosering

Den rekommenderade dosen av Alecensa är 600 mg (fyra 150 mg kapslar) två gånger dagligen tillsammans med föda (total dygnsdos 1200 mg).

Patienter med underliggande gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) bör få en startdos på 450 mg två gånger dagligen tillsammans med föda (total dygnsdos 900 mg).

#### Behandlingens längd

Behandling med Alecensa ska pågå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

#### Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Alecensa missas kan patienten ta denna dos, om inte nästa dos ska tas inom 6

timmar. Patienter ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en missad dos. Om patienten kräks efter att ha tagit en dos av Alecensa ska nästa dos tas vid den schemalagda tiden.

#### Dosjusteringar

Hantering av biverkningar kan kräva dosreduktion, tillfälligt uppehåll eller utsättande av behandlingen med Alecensa. Dosen av Alecensa bör minskas i steg om 150 mg två gånger dagligen baserat på tolerabilitet. Behandling med Alecensa ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar 300 mg två gånger dagligen.

Rekommendationer för dosjustering ges i tabell 1 och 2 nedan.

**Tabell 1 Dosreduktionsschema**

<b>Dosreduktionsschema</b>	<b>Dos</b>
Dos	600 mg två gånger dagligen
Första dosreduktion	450 mg två gånger dagligen
Andra dosreduktion	300 mg två gånger dagligen

**Tabell 2 Rekommendationer för dosändring vid specifika biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8)**

CTCAE grad	Alecensabehandling
ILS/pneumonit av alla svårighetsgrader	Avbryt omedelbart och avsluta Alecensabehandlingen permanent om inga andra möjliga orsaker till ILS/pneumonit har identifierats.
Förhöjt ALAT eller ASAT av grad $\geq 3$ ( $> 5$ gånger övre normalgräns [ULN]) med totalbilirubin $\leq 2$ gånger ULN	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till ursprungsvärdet eller $\leq$ grad 1 ( $\leq 3$ gånger ULN), behandlingen återupptas därefter med reducerad dos (se tabell 1).
Förhöjt ALAT eller ASAT av grad $\geq 2$ ( $> 3$ gånger ULN) med förhöjt totalbilirubin $> 2$ gånger ULN i frånvaro av kolestas eller hemolys	Avsluta Alecensabehandlingen permanent.
Bradykardi <sup>a</sup> grad 2 eller grad 3 (symtomatisk, kan vara svår och medicinskt signifikant, medicinsk intervention indicerat)	<p>Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till <math>\leq</math> grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på <math>\geq 60</math> slag per minut (bpm). Utvärdera samtidiga läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel.</p> <p>Om ett samtidigt administrerat läkemedel identifieras som bidragande och detta sätts ut, eller dosen justeras, återupptas tidigare dos vid återhämtning till <math>\leq</math> grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på <math>\geq 60</math> bpm.</p> <p>Om inget samtidigt administrerat läkemedel identifieras som bidragande, eller om samtidigt administrerat läkemedel som bidrar inte avslutas eller dosen ändras, återupptas behandling med reducerad dos (se tabell 1) vid återhämtning till <math>\leq</math> grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på <math>\geq 60</math> bpm.</p>
Bradykardi <sup>a</sup> grad 4 (livshotande konsekvenser, akut intervention indicerat)	<p>Avsluta behandlingen permanent om inget samtidigt administrerat läkemedel som bidrar identifieras.</p> <p>Om ett samtidigt administrerat läkemedel identifieras som bidragande och detta sätts ut, eller dosen justeras, återupptas Alecensa med reducerad dos (se tabell 1) vid återhämtning till <math>\leq</math> grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på <math>\geq 60</math> bpm, med frekvent uppföljning som kliniskt indikerat.</p> <p>Permanent utsättning vid återfall.</p>

CTCAE grad	Alecensabehandling
Förhöjt CK > 5 gånger ULN	Tillfälligt uppehåll i behandlingen tills återhämtning till utgångsvärdet eller till $\leq 2,5$ gånger ULN, återuppta därefter behandling med samma dos.
Förhöjt CK > 10 gånger ULN eller andra förekomst av förhöjt CK > 5 gånger ULN	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till utgångsvärdet eller till $\leq 2,5$ gånger ULN, återuppta därefter behandling med reducerad dos enligt tabell 1.
Hemolytisk anemi med hemoglobin <10 g/dl (grad $\geq 2$ )	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning, återuppta sedan behandlingen med reducerad dos (se tabell 1).

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; CK = kreatinfosfokinas; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILS = interstitiell lungsjukdom; ULN = övre normalgräns (upper limit of normal)

<sup>a</sup> Hjärtfrekvens lägre än 60 slag per minut (bpm).

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen justering av startdosen krävs för patienter med underliggande lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Patienter med underliggande gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) bör få en startdos på 450 mg två gånger dagligen (total dygnsdos 900 mg) (se avsnitt 5.2). För alla patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas lämplig övervakning (t.ex. att följa leverstatus), se avsnitt 4.4.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Alecensa har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Eftersom elimineringen av alektinib via njurarna är försumbar, krävs ingen dosjustering hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

De begränsade säkerhets- och effektdata för Alecensa hos patienter som är 65 år eller äldre tyder inte på att dosjustering krävs hos äldre patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga tillgängliga data på patienter över 80 år.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Alecensa för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Extrem kroppsvikt ( $>130$ kg)*

Även om farmakokinetiska (PK) simuleringar för Alecensa inte tyder på en låg exponering hos patienter med extrem kroppsvikt (dvs.  $>130$  kg), distribueras alektinib i stor omfattning. I kliniska studier med alektinib inkluderades patienter med en spridning av kroppsvikt mellan 36,9-123 kg. Det finns inga tillgängliga data på patienter med kroppsvikt över 130 kg.

#### Administreringssätt

Alecensa är för oral användning. De hårda kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas eller lösas upp. De måste tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot alektinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumonit

Fall av ILS/pneumonit har rapporterats i kliniska prövningar med Alecensa (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på lungsymtom som tyder på pneumonit. Alecensa ska omedelbart avbrytas hos patienter som diagnostiserats med ILS/pneumonit och ska avslutas permanent om inga andra potentiella orsaker till ILS/pneumonit har identifierats (se avsnitt 4.2).

##### Levertoxicitet

Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) högre än 5 gånger övre normalgräns samt bilirubinförhöjningar mer än 3 gånger övre normalgräns har förekommit hos patienter i pivotala kliniska prövningar med Alecensa (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa händelser inträffade under de 3 första månaderna av behandlingen. I de pivotala kliniska prövningarna med Alecensa rapporterades att tre patienter med grad 3-4 förhöjningar av ASAT/ALAT hade läkemedelsinducerad leverskada. Samtidiga förhöjningar av ALAT eller ASAT mer än eller lika med 3 gånger övre normalgräns och totalbilirubin mer än eller lika med 2 gånger övre normalgräns, med normala alkaliska fosfataser, inträffade hos en patient behandlad med Alecensa i klinisk prövning.

Leverfunktion, inklusive ALAT, ASAT och totalbilirubin bör kontrolleras innan behandlingen sätts in (vid baseline) och därefter varannan vecka under de första 3 månaderna av behandlingen. Därefter ska kontroller utföras med jämna mellanrum eftersom händelser kan inträffa efter de 3 första månaderna, med mer frekvent testning hos patienter som utvecklar förhöjda aminotransferaser och förhöjda bilirubinnivåer. Baserat på svårighetsgraden av biverkningen görs uppehåll med Alecensa och behandlingen återupptas med en reducerad dos, eller sätts ut permanent som beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.2).

##### Grav myalgi och förhöjt kreatinfosfokinas (CK)

Myalgi eller muskuloskeletal smärta rapporterades hos patienter i pivotala kliniska prövningar med Alecensa, inklusive grad 3 händelser (se avsnitt 4.8).

Förhöjningar av kreatinfosfokinas inträffade i de pivotala kliniska prövningarna med Alecensa, inklusive grad 3 händelser (se avsnitt 4.8). Mediantiden till kreatinfosfokinasförhöjningar av grad 3 var 14 dagar i de kliniska prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984).

Patienter ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller muskelsvaghet. Kreatinfosfokinasnivåer ska bedömas varannan vecka under behandlingens första månad och som kliniskt indicerat hos patienter som rapporterar symtom. Baserat på svårighetsgraden av kreatinfosfokinasförhöjningen görs uppehåll med Alecensa för att därefter återuppta behandlingen eller reducera dosen (se avsnitt 4.2).

##### Bradykardi

Symtomatisk bradykardi kan förekomma med Alecensa (se avsnitt 4.8). Hjärtfrekvens och blodtryck bör övervakas som kliniskt indicerat. Dosjustering krävs inte vid asymtomatisk bradykardi (se avsnitt 4.2). Om patienter upplever symtomatisk bradykardi eller livshotande händelser, bör samtidig medicinering med läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel, utvärderas och Alecensabehandlingen bör anpassas såsom beskrivet i tabell 2 (se avsnitt 4.2 och 4.5, "P-gp substrat" och "BCRP substrat").

##### Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi har rapporterats för Alecensa (se avsnitt 4.8). Om hemoglobinkoncentrationen är under 10 g/dl och hemolytisk anemi misstänks, gör uppehåll i Alecensabehandlingen och gör lämpliga laboratorieprover. Om hemolytisk anemi bekräftas, återuppta Alecensa med reducerad dos när tillståndet försvunnit såsom det beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.2).

### Gastrointestinal perforation

Fall av gastrointestinala perforationer har rapporterats hos patienter som löper ökad risk för detta (t.ex. divertikulit eller metastaser i mag-tarmkanalen i anamnesen eller samtidig behandling med läkemedel med känd risk för gastrointestinal perforation) och som har behandlats med alektinib. Utsättande av Alecensa bör övervägas hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation. Patienter bör informeras om tecken och symtom på gastrointestinala perforationer och rådas att snabbt uppsöka vård om sådana uppstår.

### Fotosensitivitet

Fotosensitivitet mot solljus har rapporterats vid Alecensabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att undvika långvarig solexponering samtidigt som de tar Alecensa och under minst 7 dagar efter avslutad behandling. Patienterna bör också informeras om att använda ett bredspektrum ultraviolet A (UVA)/ultraviolet B (UVB) solskyddsmedel och läppbalsam (solskyddsfaktor (SPF)  $\geq 50$ ) för att skydda mot eventuell solbränna.

### Kvinnor i fertil ålder

Alecensa kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Kvinnliga patienter i fertil ålder som får Alecensa måste använda mycket effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Alecensa (se avsnitt 4.5, 4.6 och 5.3).

### Laktosintolerans

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 48 mg natrium per daglig dos (1200 mg), motsvarande 2,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Andra läkemedels effekt på alektinib

Baserat på *in vitro*-data är CYP3A4 det enzym som huvudsakligen medierar metabolismen av både alektinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit M4. CYP3A bidrar till 40 – 50% av total levermetabolism. M4 har visat liknande potens och aktivitet gentemot ALK *in vitro*.

### CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av upprepade orala doser av 600 mg rifampicin (en stark CYP3A-inducerare) en gång dagligen, med en oral singeldos av 600 mg alektinib minskade alektinibs  $C_{max}$  med 51% och  $AUC_{inf}$  minskade med 73% medan för M4 ökade  $C_{max}$  2,20-faldigt och  $AUC_{inf}$  ökade 1,79-faldigt. Effekten av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 var minimal,  $C_{max}$  minskade med 4% och  $AUC_{inf}$  minskade med 18%. Baserat på effekterna av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 krävs ingen dosjustering när Alecensa administreras samtidigt med CYP3A-inducerare. Lämplig övervakning rekommenderas för patienter som samtidigt intar starka CYP3A-inducerare (inklusive, men inte begränsat till, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och Johannesört (*hypericum perforatum*)).

### CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av upprepade orala doser av 400 mg posakonazol (en stark CYP3A-hämmare) två gånger dagligen, med en oral singeldos av 300 mg alektinib, ökade alektinibexponeringen då  $C_{max}$  ökade 1,18-faldigt och  $AUC_{inf}$  ökade 1,75-faldigt medan för M4 minskade  $C_{max}$  med 71% och  $AUC_{inf}$  med 25%. Effekten av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 var minimal,  $C_{max}$  minskade med 7% och  $AUC_{inf}$  ökade 1,36-faldigt. Baserat på effekterna av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 krävs ingen dosjustering när Alecensa administreras samtidigt med CYP3A-hämmare. Lämplig övervakning rekommenderas för patienter som samtidigt intar starka CYP3A-hämmare (inklusive, men inte begränsat till, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol nefazodon, grapefrukt och pomerans).

#### Läkemedel som ökar magsäckens pH-värde

Upprepade doser av esomeprazol (en protonpumpshämmare) 40 mg en gång dagligen, uppvisade ingen kliniskt relevant effekt på den kombinerade exponeringen av alektinib och M4. Därför krävs ingen dosjustering när Alecensa ges samtidigt med protonpumpshämmare eller andra läkemedel som höjer pH i magsäcken (t.ex. H<sub>2</sub>-receptorantagonister eller antacida).

#### Transportörers effekt på alektinib

M4 är ett substrat av P-glykoprotein (P-gp). Eftersom alektinib hämmar P-gp förväntas inte samtidig behandling med P-gp-hämmare ha en relevant effekt på M4-exponering.

#### Alektinibs effekt på andra läkemedel

##### CYP-substrat

*In vitro* uppvisar alektinib och M4 en svag tidsberoende hämning av CYP3A4 och alektinib uppvisar en svag induktionspotential av CYP3A4 och CYP2B6 vid kliniska koncentrationer.

Upprepade doser av 600 mg alektinib hade inte någon inverkan på exponeringen av midazolam (2 mg), ett känsligt CYP3A-substrat. Därför behövs ingen dosjustering vid samtidig administrering av CYP3A-substrat. En risk för induktion av CYP2B6 och pregnane X receptor (PXR)-reglerade enzymer förutom CYP3A4 kan inte uteslutas helt. Effektiviteten av samtidigt administrerade orala preventivmedel kan minska.

##### P-gp-substrat

*In vitro* är både alektinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit M4 hämmare av utflödestransportören P-gp. Därför kan alektinib och M4 ha potential att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. När Alecensa ges samtidigt som P-gp-substrat (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat, topotekan, sirolimus, everolimus, nilotinib och lapatinib), rekommenderas lämplig övervakning.

##### Bröstcancerresistent protein (BCRP) substrat

*In vitro* är både alektinib och M4 hämmare av utflödestransportören BCRP. Därför kan alektinib och M4 ha potential att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av BCRP. När Alecensa ges samtidigt som BCRP-substrat (t.ex. metotrexat, mitoxantron, topotekan och lapatinib), rekommenderas lämplig övervakning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste rådas att undvika att bli gravida medan de tar Alecensa. Kvinnliga patienter i fertil ålder som får Alecensa måste använda mycket effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Alecensa (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av alektinib hos gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen kan alektinib orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Kvinnliga patienter som blir gravida medan de tar Alecensa eller under 3 månader efter den sista dosen av Alecensa måste kontakta sin läkare och ska informeras om risken för fosterskador.



### Amning

Det är okänt om alektinib och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Mödrar bör rådas att avstå amning vid behandling med Alecensa.

### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av alektinib. Inga negativa effekter på hanars och honors könsorgan observerades i studier avseende allmäntoxicitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Alecensa har mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör iaktas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom patienter kan uppleva symtomatisk bradykardi (t.ex. synkope, yrsel, hypotension) eller synrubbingar när de tar Alecensa (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De data som beskrivs nedan återspeglar exponering för Alecensa hos 405 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som deltagit i en randomiserad klinisk fas III prövning (BO28984) och i två enarmade kliniska fas II prövningar (NP28761, NP28673). Dessa patienter behandlades med den rekommenderade dosen på 600 mg två gånger dagligen. I de kliniska fas II-prövningarna (NP28761, NP28673; n=253) var mediandurationen för exponering av Alecensa 11,2 månader. I BO28984 (ALEX; n=152) var mediandurationen för exponering av Alecensa 28,1 månader, medan mediandurationen för exponering av krizotinib var 10,8 månader.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) var förstoppning, myalgi, ödem, anemi, hudutslag, förhöjt bilirubin och illamående.

### Tabell över biverkningar

Tabell 3 listar de biverkningar som förekommit hos patienter som fick Alecensa i två kliniska fas II-prövningar (NP28761 och NP28673) och en klinisk fas III-prövning (BO28984; ALEX) och efter marknadsintroduktionen.

De biverkningar som listas i tabell 3 presenteras efter organsystem och frekvens, definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande frekvens och svårighetsgrad. Inom samma frekvens- och svårighetsgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3 Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar med Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; n=405) och efter marknadsintroduktionen**

<b>Organsystem</b> Biverkningar (MedDRA)	<b>Alecensa</b> <b>n = 405</b>	
	<b>Frekvens (alla grader)</b>	<b>Frekvens (grad 3-4)</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
Anemi <sup>1)</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Hemolytisk anemi <sup>2)</sup>	Mindre vanliga	-
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
Dysgeusi <sup>3)</sup>	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Ogon</b>		
Synrubbningar <sup>4)</sup>	Mycket vanliga	-*
<b>Hjärtat</b>		
Bradykardi <sup>5)</sup>	Mycket vanliga	-*
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		
Interstitiell lungsjukdom / pneumonit	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>		
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Stomatit <sup>6)</sup>	Vanliga	-*
<b>Lever och gallvägar</b>		
Förhöjt ASAT	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt ALAT	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt bilirubin <sup>7)</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas <sup>8)</sup>	Vanliga	Mindre vanliga
Läkemedelsinducerad leverskada <sup>9)</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
Hudutslag <sup>10)</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Fotosensitivitet	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
Myalgi <sup>11)</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Ökat serumkreatinfosfokinas	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Njurar och urinvägar</b>		
Akut njurskada	Vanliga	Vanliga**
Förhöjt serumkreatinin	Vanliga	Mindre vanliga**
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
Ödem <sup>12)</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Undersökningar</b>		
Viktökning	Mycket vanliga	Mindre vanliga

\* Ingen biverkning av grad 3-4 observerades

\*\* Inkluderar en grad 5 händelse

<sup>1)</sup> inkluderar fall av anemi och minskat hemoglobin

<sup>2)</sup> fall av hemolytisk anemi har rapporterats efter marknadsintroduktionen och två fall som tyder på hemolytisk anemi har rapporterats i kliniska prövningar. Följande studier (n=716) har inkluderats i beräkningen av frekvens: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohort A, YO29449.

<sup>3)</sup> inkluderar fall av dysgeusi, hypogeusi och smakförändring

<sup>4)</sup> inkluderar fall av dimsyn, synned sättning, fläckar i synfältet, minskad synskärpa, astenopi, dubbelseende, fotofobi och fotopsi

<sup>5)</sup> inkluderar fall av bradykardi och sinusbradykardi

<sup>6)</sup> inkluderar fall av stomatit och munsår

<sup>7)</sup> inkluderar fall av förhöjt bilirubin i blod, hyperbilirubinemi, förhöjt konjugerat bilirubin och förhöjt okonjugerat bilirubin i blod

- 8) förhöjt alkaliskt fosfat har rapporterats efter marknadsintroduktionen och i pivotala kliniska fas II och fas III-prövningar
- 9) inkluderar två patienter med rapporterad MedDRA-term av läkemedelsinducerad leverskada samt en patient med rapporterad grad 4 ökning av ASAT och ALAT som hade läkemedelsinducerad leverskada dokumenterad med biopsi
- 10) inkluderar fall av hudutslag, makulopapulösa hudutslag, acneliknande utslag, erytem, generaliserat hudutslag, papulösa hudutslag, kliande hudutslag, makulära hudutslag och exfoliativa hudutslag
- 11) inkluderar fall av myalgi, muskuloskeletal smärta och artralgi
- 12) inkluderar fall av perifert ödem, ödem, generaliserat ödem, ögonlocksödem, periorbitalt ödem, ansiktsödem och lokalt ödem

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Generellt överensstämde säkerhetsprofilen för Alecensa i den pivotala kliniska fas III-prövningen BO28984 (ALEX) med fas II-prövningarna (NP28761, NP28673).

#### Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumonit

Svår ILS/pneumonit har förekommit hos patienter som behandlats med Alecensa. I kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) hade 1 av 405 patienter som behandlats med Alecensa (0,2%) en grad 3 ILS. Denna händelse ledde till avbrytande av Alecensabehandling. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 observerades ingen grad 3 eller 4 ILS/pneumonit hos patienter som fick Alecensa jämfört med hos 2,0% av patienter som fick krizotinib. Det förekom inga fall av ILS med dödlig utgång i någon av de kliniska prövningarna. Patienter bör övervakas med avseende på lungsymtom med tecken på pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Levertoxicitet

I kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) hade två patienter med grad 3-4 ökning av ASAT/ALAT läkemedelsinducerade leverskador som dokumenterats med leverbiopsi. Dessutom fick en patient en grad 4 biverkning med läkemedelsinducerad leverskada. Två av dessa fall ledde till avbrytande av Alecensabehandling. Biverkningar i form av förhöjda ASAT- och ALAT-nivåer (17% respektive 16%) har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av dessa händelser var av intensitet grad 1 och 2, och händelser av grad  $\geq 3$  rapporterades för förhöjda nivåer av ASAT hos 3,7% av patienterna respektive för förhöjda nivåer av ALAT hos 3,7% av patienterna. Händelserna inträffade i allmänhet under de första 3 månaderna av behandlingen, var vanligen övergående och försvann efter tillfälligt uppehåll av Alecensabehandling (rapporterades för 1,5% respektive 3,0% av patienterna) eller dosreduktion (2,0% respektive 1,5%). Hos 1,2% respektive 1,5% av patienterna ledde förhöjt ASAT och ALAT till avbrytande av Alecensabehandling. Grad 3 eller 4 förhöjning av ALAT observerades hos 5% av patienterna och förhöjning av ASAT observerades hos 5% av patienterna som fick Alecensa jämfört med hos 16% respektive 11% av patienterna som fick krizotinib i den kliniska fas III-prövningen BO28984.

Biverkningar i form av bilirubinförhöjningar rapporterades hos 21% av de patienter som behandlades med Alecensa i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av händelserna var av intensitet grad 1 och 2; grad 3-händelser rapporterades hos 3,7% av patienterna. Händelserna inträffade i allmänhet under de första 3 månaderna av behandlingen, var vanligen övergående och majoriteten försvann vid dosjustering. Hos 7,7% av patienterna ledde förhöjt bilirubin till dosjustering och hos 2,0% av patienterna ledde förhöjt bilirubin till avbrytande av Alecensabehandling. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 förekom grad 3 eller 4 förhöjning av bilirubin hos 3,9% av patienterna som fick Alecensa jämfört med hos ingen patient som fick krizotinib.

Samtidiga förhöjningar av ALAT eller ASAT mer än eller lika med tre gånger övre normalgräns och totalbilirubin mer än eller lika med två gånger övre normalgräns, med normala alkaliska fosfataser, inträffade hos en patient (0,2%) behandlad med Alecensa i kliniska prövningar.

Patientens leverfunktion bör övervakas, inklusive ALAT, ASAT, och totalbilirubin som beskrivet i avsnitt 4.4 och behandlas i enlighet med rekommendationen i avsnitt 4.2.

### Bradykardi

Fall av bradykardi (11%) av grad 1 eller 2 har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984). Inga patienter hade händelser av svårighetsgrad  $\geq 3$ . Det var 66 av 365 patienter (18%) som behandlades med Alecensa som efter dosering hade hjärtfrekvensvärden under 50 slag per minut (bpm). I den kliniska fas III-prövningen BO28984 var det 15% av patienterna som behandlades med Alecensa som efter dosering hade hjärtfrekvensvärden under 50 bpm jämfört med hos 21% av patienterna som behandlades med krizotinib. Patienter som utvecklar symtomatisk bradykardi bör behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4. Inget fall av bradykardi ledde till avbrytande av Alecensabehandling.

### Grav myalgi och kreatinfosfokinasförhöjningar

Fall av myalgi (35%) inklusive myalgihändelser (23%), muskuloskeletal smärta (0,5%) och artralgi (19%) har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i de kliniska prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av händelserna var grad 1 eller 2 och fyra patienter (1,0%) hade en grad 3-händelse. Dosjustering av Alecensabehandlingen på grund av dessa biverkningar var endast nödvändigt för två patienter (0,5%). Alecensabehandlingen avbröts inte på grund av myalgihändelserna. Förhöjningar av kreatinfosfokinas inträffade hos 48% av 363 patienter med tillgängliga laboratoriedata för kreatinfosfokinas i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) med Alecensa. Incidensen av grad  $\geq 3$  förhöjningar av kreatinfosfokinas var 4,2%. Mediantiden till grad  $\geq 3$  kreatinfosfokinasförhöjning var 14 dagar i prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984). Dosjusteringar på grund av kreatinfosfokinasförhöjningar förekom hos 3,5% av patienterna. Avbrytande av Alecensabehandlingen förekom inte på grund av förhöjt kreatinfosfokinas. I den kliniska prövningen BO28984 rapporterades svår artralgi hos en patient (0,7%) i alektinibarmen och hos två patienter (1,3%) i krizotinibarmen. Grad  $\geq 3$  förhöjning av kreatinfosfokinas rapporterades hos 3,9% av patienterna som fick Alecensa och hos 3,3% av patienterna som fick krizotinib.

### Hemolytisk anemi

Fall av hemolytisk anemi har rapporterats efter marknadsintroduktionen, med en svårighetsgrad av anemin som varierar från grad 1 till grad 3. Av de 30 fallen där utgången är känd och där vidtagna åtgärder med alektinib är kända, återhämtade sig majoriteten (66,7%) eller återhämtade sig efter att dosen av alektinib ändrats. 10% återhämtade sig utan att dosen ändrades. I kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohort A, YO29449) fick 2 av 716 patienter som behandlades med Alecensa (0,3%) icke-allvarlig grad 1 händelse som tydde på hemolytisk anemi. Ett av dessa fall ledde till att Alecensabehandlingen avbröts. Inga fall av grad 4 eller grad 5 (dödliga) med hemolytisk anemi har observerats i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Gastrointestinala effekter

Förstoppning (38%), illamående (20%), diarré (19%) och kräkning (14%) var de vanligaste rapporterade gastrointestinala (GI) reaktionerna. De flesta av dessa händelser var av mild eller måttlig allvarlighetsgrad; grad 3 händelser rapporterades för diarré (1,0%), illamående (0,5%), kräkning (0,2%) och förstoppning (0,2%). Dessa händelser ledde inte till avbrytande av Alecensabehandling. Mediantid till debut av förstoppning, illamående, diarré och/eller kräkning i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) var 22 dagar. Händelserna minskade i frekvens efter den första behandlingsmånaden. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 rapporterades grad 3 och 4 händelser av illamående, diarré och förstoppning hos en patient för vardera händelse (0,7%) i alektinibarmen och i krizotinibarmen var incidensen av grad 3 och 4 händelser av illamående 3,3%, diarré 2,0% och kräkning 3,3%.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Patienter som får en överdos bör övervakas noga och allmänt stödjande behandling bör sättas in. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med Alecensa.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare; ATC-kod: L01ED03.

#### Verkningsmekanism

Alektinib är en starkt selektiv och potent ALK- och rearranged under transfektion (Rearranged During Transfection, RET)-tyrosinkinashämmare. I prekliniska studier ledde hämning av ALK-tyrosinkinasaktiviteten till blockering av nedströms signalvägar inklusive signalomvandlare och transkriptionsaktiverare 3 (Signal Transducer and Activator, STAT 3) och fosfoinositid 3-kinas (PI3K)/proteinkinase B (AKT), samt induktion av tumörcelldöd (apoptos).

Alektinib uppvisar aktivitet *in vitro* och *in vivo* mot muterade former av ALK-enzymet, inklusive mutationer som är ansvariga för resistens mot krizotinib. Huvudmetaboliten av alektinib (M4) har visat liknande potens och aktivitet *in vitro*.

Baserat på prekliniska data är alektinib inte ett substrat för P-gp eller BCRP, som båda är utflödestransportörer i blodhjärnbarriären, och kan därför distribueras och stanna kvar i det centrala nervsystemet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### ALK-positiv icke-småcellig lungcancer

###### *Patienter som inte tidigare behandlats*

Säkerhet och effekt av Alecensa studerades i en global randomiserad öppen fas III klinisk prövning (BO28984, ALEX) hos ALK-positiva NSCLC-patienter som inte fått någon tidigare behandling. Central testning för positivt uttryck av ALK-protein i vävnadsprover med Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistokemi (IHC) krävdes hos alla patienter före randomisering till studien.

Totalt inkluderades 303 patienter i fas III-studien, 151 patienter randomiserades till krizotinibarmen och 152 patienter randomiserades till Alecensarmen och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen på 600 mg två gånger dagligen.

Eastern Cooperative Oncology Group performance status ((ECOG PS) (0/1 vs. 2)), etnicitet (asiater vs. icke-asiater) och CNS-metastaser vid studiestart (ja vs. nej) var stratifieringsfaktorer för randomisering. Den primära effektvariabeln för studien var att visa överlägsenhet för Alecensa jämfört med krizotinib baserat på progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning med användning av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. Demografiska egenskaper och sjukdomens karaktäristika för Alecensa vid studiestart var medianålder 58 år (54 år för krizotinib), 55% kvinnor (58% för krizotinib), 55% icke-asiater (54% för krizotinib), 61% hade tidigare inte rökt (65% för krizotinib), 93% ECOG PS på 0 eller 1 (93% för krizotinib), 97% hade

stadium IV sjukdom (96% för krizotinib), 90% adenokarcinomhistologi (94% för krizotinib), 40% CNS-metastaser vid studiestart (38% för krizotinib) och 17% hade tidigare fått strålning i CNS (14% för krizotinib).

Studien uppnådde dess primära effektmått vid den primära analysen och visade en statistiskt signifikant förbättring i PFS av prövaren. Effektdata summeras i tabell 4 och Kaplan-Meier kurvan för prövarbedömd PFS visas i figur 1.

**Tabell 4 Sammanfattning av effektergebnat från studie BO28984 (ALEX)**

	<b>Krizotinib n=151</b>	<b>Alecensa n=152</b>
<b>Mediantiden för uppföljning (månader)</b>	17,6 (intervall 0,3 – 27,0)	18,6 (intervall 0,5 – 29,0)
<b>Primär effektparameter</b>		
PFS (INV)		
Antal patienter med händelse n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Median (månader)	11,1	NE
[95% KI]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[95% KI]	[0,34, 0,65]	
Stratifierat log-rank p-värde	p < 0,0001	
<b>Sekundära effektparametrar</b>		
PFS (IRC)*		
Antal patienter med händelse n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Median (månader)	10,4	25,7
[95% KI]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR	0,50	
[95% KI]	[0,36; 0,70]	
Stratifierat log-rank p-värde	p < 0,0001	
Tid till CNS-progression (IRC)*, **		
Antal patienter med händelse n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Orsaksspecifik HR	0,16	
[95% KI]	[0,10; 0,28]	
Stratifierat log-rank p-värde	p < 0,0001	
12 månaders kumulativ incidens av CNS-progression (IRC)		
[95% KI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
<b>ORR (INV)*, ***</b>		
Responders n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95% KI]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
<b>Överlevnad*</b>		
Antal patienter med händelse n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Median (månader)	NE	NE
[95% KI]	[NE; NE]	[NE; NE]
HR	0,76	
[95% KI]	[0,48; 1,20]	
<b>Responsduration (INV)</b>	n=114	n=126

	<b>Krizotinib n=151</b>	<b>Alecensa n=152</b>
Median (månader) [95% KI]	11,1 [7,9; 13,0]	NE [NE; NE]
CNS-ORR hos patienter med mätbara CNS- metastaser vid baseline	n=22	n=21
CNS responders n (%) [95% KI]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR, median (månader) [95% KI]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR hos patienter med mätbara och icke-mätbara CNS-metastaser vid baseline (IRC)	n=58	n=64
CNS responders n (%) [95% KI]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR, median (månader) [95% KI]	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

\* Viktiga sekundära effektmått som del av den hierarkiska testningen

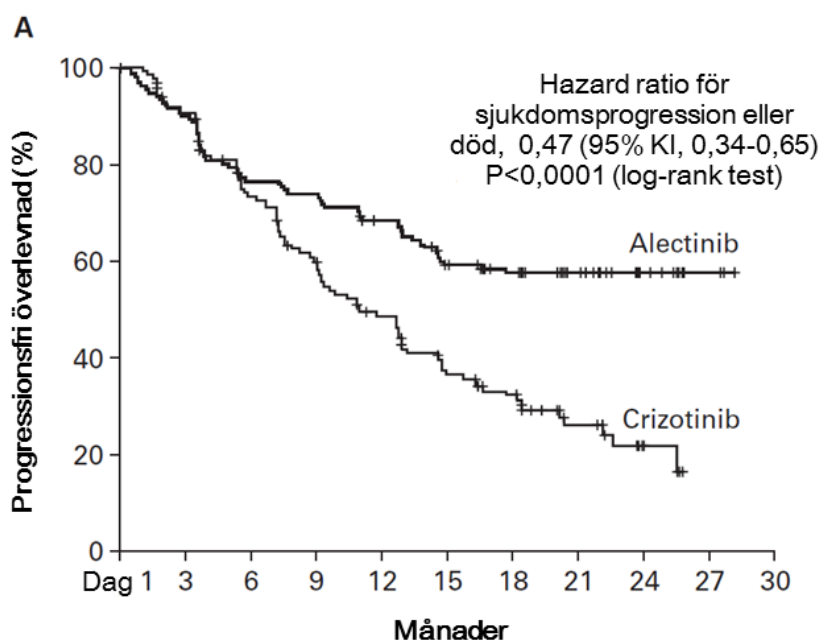
\*\* Konkurrerande riskanalys av CNS-progression, systemisk progression och död som konkurrerande händelser

\*\*\* 2 patienter i krizotinibarmen och 6 patienter i alektinibarmen hade komplett respons (CR)

KI = konfidensintervall; CNS = centrala nervsystemet; CR = komplett respons (complete response); DOR = responsduration (duration of response); HR = hazard ratio; IRC = oberoende utvärderingskommitté (independent review committee); INV = prövare (investigator); NE = ej möjligt att uppskatta; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); PFS = progressionsfri överlevnad (progression free survival)

Nyttan med progressionsfri överlevnad var likartad för patienter med CNS-metastaser vid studiestart (hazard ratio (HR) = 0,40, 95% konfidensintervall (KI): 0,25-0,64, mediantid för progressionsfri överlevnad för Alecensa = ej möjligt att uppskatta (NE), 95% KI: 9,2-NE, mediantid för progressionsfri överlevnad för krizotinib = 7,4 månader, 95% KI: 6,6-9,6) och utan CNS-metastaser vid studiestart (HR = 0,51, 95% KI: 0,33-0,80, mediantid för progressionsfri överlevnad för Alecensa = NE, 95% KI: NE, NE, mediantid för progressionsfri överlevnad för krizotinib = 14,8 månader, 95% KI: 10,8-20,3), indikerande fördel för Alecensa över krizotinib i båda undergrupperna.

**Figur 1: Kaplan Meier kurva av prövarbedömd PFS i BO28984 (ALEX)**



**Antal som löper risk**

Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

*Patienter som tidigare behandlats med krizotinib*

Säkerhet och effekt av Alecensa hos ALK-positiva NSCLC-patienter som tidigare behandlats med krizotinib har studerats i två fas I/II kliniska studier (NP28673 och NP28761).

*NP28673*

Studie NP28673 var en fas I/II enarmad multicenterstudie som genomfördes på patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare har fått sjukdomsprogress på krizotinibbehandling. Förutom krizotinib kan patienter tidigare ha fått behandling med kemoterapi. Totalt 138 patienter inkluderades i fas II-delen av studien och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen.

Det primära effektmåttet var att utvärdera effekten av Alecensa på objektiv responsfrekvens (ORR) enligt bedömning av en central oberoende granskningskommitté (IRC). Bedömningen gjordes enligt RECIST version 1.1 i den totala populationen (med eller utan tidigare exponering för cytotoxisk kemoterapibehandling). Det samprimära effektmåttet var att utvärdera ORR enligt central IRC bedömning enligt RECIST 1.1 hos patienter med tidigare exponering för cytotoxiska kemoterapibehandlingar. En lägre konfidensgräns för det estimerade ORR över det fördefinierade gränsvärdet på 35% skulle uppnå ett statistiskt signifikant resultat.

Patientdemografien överensstämde med den hos en ALK-positiv NSCLC-population. De demografiska egenskaperna hos den totala studiepopulationen var 67% kaukasier, 26% asiater, 56% kvinnor och medianåldern var 52 år. Majoriteten av patienterna var icke-rökare (70%). ECOG PS före behandlingsstart var 0 eller 1 hos 90,6% av patienterna och 2 hos 9,4% av patienterna. Vid tidpunkten för inklusion i studien hade 99% av patienterna stadium IV-sjukdom, 61% hade hjärnmetastaser och 96% av patienterna hade tumörer som klassificerades som adenocarcinom. Bland patienterna som ingick i studien hade 20% av patienterna progredierat vid tidigare behandling med enbart krizotinib och 80% hade progredierat vid tidigare behandling med krizotinib och minst en kemoterapibehandling.



### *Studie NP28761*

Studie NP28761 var en fas I/II enarmad multicenterstudie som genomfördes på patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare har fått sjukdomsprogress på krizotinibbehandling. Förutom krizotinib kan patienter ha fått tidigare behandling med kemoterapi. Totalt 87 patienter inkluderades i fas II-delen av studien och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen.

Det primära effektmåttet var att utvärdera effekten av Alecensa på objektiv responsfrekvens (ORR) enligt central IRC bedömning enligt RECIST version 1.1. En lägre konfidensgräns för det estimerade ORR över det förspecificerade gränsvärdet på 35% skulle uppnå ett statistiskt signifikant resultat.

Patientdemografien överensstämde med den hos en ALK-positiv NSCLC-population. De demografiska egenskaperna hos den totala studiepopulationen var 84% kaukasier, 8% asiater och 55% kvinnor. Medianåldern var 54 år. Majoriteten av patienterna var icke-rökare (62%). ECOG PS före behandlingsstart var 0 eller 1 hos 89,7% av patienterna och 2 hos 10,3% av patienterna. Vid tidpunkten för inklusion i studien hade 99% av patienterna stadium IV sjukdom, 60% hade hjärnmetastaser och 94% av patienterna hade tumörer som klassificerades som adenocarcinom. Bland de patienter som inkluderades i studien hade 26% av patienterna progredierat vid tidigare behandling med endast krizotinib och 74% hade progredierat vid tidigare behandling med krizotinib och minst en kemoterapibehandling.

De huvudsakliga effektresultaten från studierna NP28673 och NP28761 summeras i tabell 5. En sammanfattning av den poolade analysen av CNS-effektmått presenteras i tabell 6.

**Tabell 5 Effektergebnisse von den Studien NP28673 und NP28761**

	<b>NP28673</b> <b>Alecensa 600 mg två gånger</b> <b>dagligen</b>	<b>NP28761</b> <b>Alecensa 600 mg två gånger</b> <b>dagligen</b>
<b>Mediantid för uppföljning (månader)</b>	21 (intervall 1 – 30)	17 (intervall 1 – 29)
<b>Primära effektparametrar</b>		
ORR (IRC) hos RE-populationen Responders n (%) [95 % KI]	n = 122 <sup>a</sup> 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	n = 67 <sup>b</sup> 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) hos patienter förbehandlade med kemoterapi Responders n (%) [95 % KI]	n = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
<b>Sekundära effektparametrar</b>		
DOR (IRC) Antal patienter med händelser n (%) Median (månader) [95 % KI]	n = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,1, 24,9]	n = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9, NE]
PFS (IRC) Antal patienter med händelser n (%) Mediantid (månader) [95 % KI]	n = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6, 12,8]	n = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3, 12,6]

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); IRC = oberoende granskningskommitté (independent review committee); NE = ej möjligt att uppskatta; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); PFS = progressionsfri överlevnad (progression free survival); RE = med utvärderingsbart svar (response evaluable)

<sup>a</sup> 16 patienter hade inte mätbar sjukdom vid baseline enligt IRC och var inte inkluderade i den av IRC utvärderingsbara populationen

<sup>b</sup> 20 patienter hade inte mätbar sjukdom vid baseline enligt IRC och var inte inkluderade i den av IRC utvärderingsbara populationen

ORR-resultatet för studierna NP28673 och NP28761 var jämnt mellan subgrupperna avseende patientkaraktäristika före behandlingsstart såsom ålder, kön, etnicitet, ECOG PS, CNS-metastaser och tidigare behandling med kemoterapi, särskilt med hänsyn till det låga antalet patienter i vissa subgrupper.

**Tabell 6 Sammanfattning av den sammanslagna analysen av CNS effektmått från studierna NP28673 och NP28761**

CNS parametrar (NP28673 och NP28761)	Alecensa 600 mg två gånger dagligen
<b>Patienter med mätbara CNS-lesioner före behandlingsstart</b>	n = 50
CNS Objektiv responsfrekvens (ORR) (IRC)	32 (64,0%)
Responders (%)	[49,2%, 77,1%]
[95% KI]	11 (22,0%)
Fullständig respons	21 (42,0%)
Partiell respons	
	n = 32
CNS Responsduration (DOR) (IRC)	18 (56,3%)
Antal patienter med händelser (%)	11,1
Median (månader)	[7,6, NE]
[95% KI]	

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); IRC = oberoende granskningskommitté (independent review committee); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); NE = ej möjligt att uppskatta

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Alecensa för alla grupper av den pediatrika populationen för lungcancer (småcellig och icke-småcellig cancer) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för alektinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit (M4) har utvärderats hos ALK-positiva NSCLC-patienter och friska försökspersoner. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var det geometriska medelvärdet för alektinib (variationskoefficient %) steady-state  $C_{max}$  665 ng/ml (44,3%),  $C_{min}$  572 ng/ml (47,8%) och  $AUC_{0-12tim}$  7430 ng\*h/ml (45,7%). För M4 var det geometriska medelvärdet steady-state  $C_{max}$  246 ng/ml (45,4%),  $C_{min}$  222 ng/ml (46,6%) och  $AUC_{0-12tim}$  2810 ng\*h/ml (45,9%).

#### Absorption

Efter oral administrering av 600 mg två gånger dagligen vid födointag hos ALK-positiva NSCLC-patienter absorberades alektinib och  $T_{max}$  uppnåddes efter ca 4 till 6 timmar.

Alektinib steady-state nås inom 7 dagar med kontinuerlig dosering med 600 mg två gånger dagligen. Ackumulationsratiet vid dosering 600 mg två gånger dagligen var cirka 6-faldigt. Den farmakokinetiska populationsanalysen styrker dosproportionalitet för alektinib över dosintervallet 300 till 900 mg efter födointag.

Den absoluta biotillgängligheten av alektinib kapslar var 36,9% (90% KI: 33,9%, 40,3%) vid födointag hos friska försökspersoner.

Efter administrering av en oral singeldos på 600 mg samtidigt med en måltid med hög fetthalt och högt kaloriinnehåll ökade exponeringen för alektinib och M4 cirka 3-faldigt i jämförelse med vid fastande förhållanden (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

Alektinib och dess huvudmetabolit M4 är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (> 99%), oberoende av den aktiva substansens koncentration. *In vitro* är medelvärdet av humana blod-till-plasmakoncentrationskvoter för alektinib och M4 2,64 respektive 2,50 vid kliniskt relevanta

koncentrationer.

Efter intravenös (i.v.) administrering av alektinib var den geometriska genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{ss}$ ) 475 liter, vilket tyder på omfattande distribution till vävnad.

Baserat på *in vitro*-data är alektinib inte ett substrat för P-gp. Alektinib och M4 är inte substrat till BCRP eller organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1/B3.

### Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* visade att CYP3A4 är den viktigaste CYP-isozymer som medierar metabolismen hos alektinib och dess huvudmetabolit M4 och beräknas bidra till 40-50% av alektinibs metabolism. Resultaten från den humana massbalansstudien visade att alektinib och M4 var de huvudsakliga cirkulerande ämnena i plasma med 76% av den totala radioaktiviteten i plasma. Det geometriska medelvärdet för kvoten mellan metabolit/modersubstans vid steady-state var 0,399.

Metaboliten M1b detekterades som en mindre metabolit från *in vitro* och i human plasma hos friska frivilliga. Bildningen av metaboliten M1b och dess mindre isomer M1a katalyseras mest troligt av en kombination av CYP-isozymer (inklusive andra isozymer än CYP3A) och aldehyddehydrogenas (ALDH)-enzymer.

*In vitro*-studier tyder på att varken alektinib eller dess främsta aktiva metabolit (M4) hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Alektinib hämmade inte OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*.

### Eliminering

Efter oral administrering av en singeldos av  $^{14}\text{C}$ -märkt alektinib till friska försökspersoner utsöndrades merparten av radioaktiviteten i feces (genomsnittligt utbyte 97,8%) med minimal utsöndring i urinen (genomsnittligt utbyte 0,46%). I feces utsöndrades 84% av dosen som oförändrat alektinib respektive 5,8% av dosen som M4.

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys var skenbart clearance (CL/F) av alektinib 81,9 l/timme. Det geometriska medelvärdet av de individuella uppskattningarna av elimineringshalveringstiden för alektinib var 32,5 timmar. Skenbart clearance (CL/F) av M4 var 217 l/timme. Det geometriska medelvärdet av de individuella uppskattningarna av elimineringshalveringstiden för M4 var 30,7 timmar.

### Farmakokinetik i särskilda populationer

#### Nedsatt njurfunktion

Försumbara mängder av alektinib och den aktiva metaboliten M4 utsöndras oförändrad i urinen (<0,2% av dosen). Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var alektinib- och M4-exponering likvärdig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion. Farmakokinetiken för alektinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Eliminering av alektinib sker främst genom metabolisering i levern. Därför kan nedsatt leverfunktion öka plasmakoncentrationen av alektinib och/eller dess huvudmetabolit M4. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var alektinib- och M4-exponeringen liknande den hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion.

Efter administrering av en oral singeldos på 300 mg alektinib till försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), var  $C_{max}$  för alektinib samma och  $AUC_{inf}$  var 2,2-faldigt högre jämfört med samma parametrar hos matchade friska försökspersoner. För M4 var  $C_{max}$  39% lägre och  $AUC_{inf}$  var 34% lägre, vilket resulterade i en kombinerad exponering av alektinib och M4 ( $AUC_{inf}$ ) som var

1,8-faldigt högre hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska försökspersoner.

Studien på nedsatt leverfunktion inkluderade även en grupp med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). En måttligt högre exponering av alektinib observerades hos denna grupp jämfört med matchade friska försökspersoner. Försökspersonerna i gruppen med Child-Pugh B hade i allmänhet inte onormala värden för bilirubin, albumin eller protrombintid, vilket tyder på att de kanske inte är helt representativa för personer med måttligt nedsatt leverfunktion och minskad metabolisk kapacitet.

#### Effekter på ålder, kroppsvikt, etnicitet och kön

Ålder, kroppsvikt, etnicitet och kön hade ingen kliniskt meningsfull effekt på den systemiska exponeringen av alektinib och M4. Spridning i kroppsvikt för patienter som inkluderades i kliniska studier är 36,9-123 kg. Det finns inga tillgängliga data på patienter med extrem kroppsvikt (> 130 kg) (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts för att fastställa den karcinogena potentialen hos alektinib.

#### Mutagenicitet

Alektinib var inte mutagen *in vitro* vid analys av bakteriell omvänd mutation (Ames) men inducerade en liten ökning av numeriska avvikelser i cytogenetisk analys *in vitro* med användning Chinese Hamster Lung (CHL) celler med metabolisk aktivering och mikrokärnor i ett mikrokärntest med benmärg från råttor. Mekanismen för induktion av mikrokärnor var onormal kromosomsegregation (aneugenicitet), och inte en klastogen effekt på kromosomer.

#### Försämrad fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av alektinib. Inga negativa effekter på fortplantningsorgan hos hanar och honor observerades i studier avseende allmäntoxicitet. Dessa studier utfördes på råttor och apor vid exponeringar lika med eller högre än 2,6- respektive 0,5-faldigt jämfört med human exponering, mätt som area under kurvan (AUC) vid den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen.

#### Teratogenicitet

Alektinib orsakade embryofetal toxicitet hos dräktiga råttor och kaniner. Hos dräktiga råttor orsakade alektinib embryofetal förlust (missfall) vid exponeringar 4,5-faldigt den humana AUC-exponeringen och små foster med försenad bentillväxt samt mindre avvikelser i organen vid exponeringar 2,7-faldigt den humana AUC-exponeringen. Hos dräktiga kaniner orsakade alektinib embryofetal förlust, små foster och ökad incidens av skelettavvikelser vid exponeringar 2,9-faldigt högre än den humana AUC-exponeringen vid rekommenderad dos.

#### Övrigt

Alektinib absorberar ultraviolett (UV) ljus mellan 200 och 400 nm och uppvisade en fototoxisk potential *in vitro* i ett ljussäkerhetstest i odlade murina fibroblaster efter UVA-bestrålning.

Målorgan i både råttor och apor vid kliniskt relevanta exponeringar i toxicitetsstudier med upprepad dosering inkluderade, men var inte begränsat till det erytroida systemet, mag-tarmkanalen, och hepatobiliära systemet.

Onormal erytrocytmorfologi observerades vid exponeringar lika med eller större än 10-60% av human exponering av AUC vid den rekommenderade dosen. Proliferativ zonförlängning i mag-tarmslemhinna i båda arterna observerades vid exponeringar lika med eller större än 20-120% av human exponering av AUC vid den rekommenderade dosen. Förhöjt alkaliskt fosfat (ALP) i levern och direkt bilirubin samt vakuolisering/degeneration/nekros av gallgångens epitel och utvidgning/fokal nekros av hepatocyter observerades hos råttor och/eller apor vid exponeringar som är lika med eller

större än 20-30% av human exponering av AUC vid den rekommenderade dosen.

En mild blodtryckssänkande effekt har observerats hos apor ungefär vid kliniskt relevanta exponeringar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat  
Hydroxipropylcellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat  
Karmelloskalcium

#### Kapselhölje

Hypromellos  
Karragenan  
Kaliumklorid  
Titandioxid (E171)  
Majsstärkelse  
Karnaubavax

#### Tryckfärger

Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)  
Karnaubavax  
Vit shellack  
Glycerolmonooleat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Blistor

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### Burkar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blister innehållande 8 hårda kapslar.  
Förpackningsstorlek: 224 (4 förpackningar om 56) hårda kapslar.

HDPE burkar med ett barnsäkert lock och integrerat torkmedel.  
Förpackningsstorlek: 240 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 februari 2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 15 juli 2022

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE FÖRPACKNINGEN FÖR BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alecensa 150 mg hårda kapslar  
alektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos och natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

224 (4 förpackningar med 56) hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1169/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

alecensa

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG FÖR BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alecensa 150 mg hårda kapslar  
alektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos och natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

56 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1169/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

alecensa

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alecensa 150 mg hårda kapslar  
alektinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE FÖRPACKNINGEN FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alecensa 150 mg hårda kapslar  
alektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos och natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

240 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1169/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

alecensa

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Alecensa 150 mg hårda kapslar  
alektinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos och natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

240 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1169/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Alecensa 150 mg hårda kapslar** alektinib

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Alecensa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Alecensa
3. Hur du tar Alecensa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alecensa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Alecensa är och vad det används för**

##### **Vad är Alecensa**

Alecensa är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen alektinib.

##### **Vad Alecensa används för**

Alecensa används för att behandla vuxna som har en typ av lungcancer som kallas "icke-småcellig lungcancer" ("NSCLC"). Det används om din lungcancer:

- är "ALK-positiv" - detta innebär att dina cancerceller har ett fel i en gen som bildar ett enzym som kallas ALK (anaplastiskt lymfomkinas), se "Hur Alecensa fungerar" nedan
- och är framskriden.

Alecensa kan ordinerats till dig som den första behandlingen av din lungcancer eller om du tidigare har behandlats med ett läkemedel som innehåller "krizotinib".

##### **Hur Alecensa fungerar**

Alecensa blockerar effekten av ett enzym som kallas "ALK-tyrosinkinasa". Onormala former av detta enzym (på grund av ett fel i genen som bildar det) bidrar till att stimulera cancercelltillväxten.

Alecensa kan bromsa eller stoppa tillväxten av din cancer. Det kan också hjälpa till att krympa din cancer.

Om du har några frågor om hur Alecensa fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig, fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Alecensa

### Ta inte Alecensa

- om du är allergisk mot alektinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Alecensa.

### Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Alecensa:

- om du någon gång haft problem med magen eller tarmarna såsom hål (perforation) eller om du har en sjukdom som orsakar inflammation på insidan av tarmen (divertikulit) eller om du har spridd cancer inne i buken (metastaser). Det är möjligt att Alecensa kan öka risken för att utveckla hål i tarmväggen.
- om du har ett ärftligt problem som kallas "galaktosintolerans", "medfödd laktasbrist" eller "glukosgalaktosmalabsorption".

Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Alecensa.

Tala genast med din läkare efter att du tagit Alecensa:

- om du upplever svår smärta i magen eller buken, feber, frossa, illamående, kräkning eller hård eller uppblåst mage, eftersom detta kan vara symtom på hål i tarmväggen.

Alecensa kan orsaka biverkningar som du omedelbart måste informera din läkare om. Dessa inkluderar:

- leverskada (hepatotoxicitet). Din läkare kommer att ta blodprover innan du börjar behandlingen, därefter varannan vecka under de första 3 månaderna av behandlingen och sedan mer sällan. Detta görs för att kontrollera att du inte får några leverproblem när du tar Alecensa. Tala genast om för din läkare om du får något av följande symtom: guldfärgad hud eller ögonvitor, smärta på höger sida av magtrakten, mörk urin, kliande hud, känner dig mindre hungrig än vanligt, illamående eller kräkning, trötthetskänsla, får blödningar eller blåmärken lättare än vanligt.
- långsam hjärtrytm (bradykardi).
- lunginflammation (pneumonit). Alecensa kan orsaka allvarlig eller livshotande svullnad (inflammation) i lungorna under behandlingen. Symtomen kan likna dem från din lungcancer. Tala genast om för din läkare om du får några nya eller förvärrade symtom inklusive andningssvårigheter, andfåddhet, hosta med eller utan slem eller feber.
- svår muskelsmärta, ömhet och svaghet (myalgi). Din läkare kommer att ta blodprover minst varannan vecka under den första månaden med Alecensabehandling och därefter vid behov. Tala genast om för din läkare om du får nya eller förvärrade symtom på muskelproblem inklusive oförklarlig muskelsmärta eller muskelsmärta som inte försvinner, ömhet eller svaghet.
- onormal nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi). Tala genast om för din läkare om du känner dig trött, svag eller andfådd.

Var uppmärksam på dessa medan du tar Alecensa. Se "Biverkningar" i avsnitt 4 för mer information.

### Känslighet för solljus

Du ska inte utsätta dig för solljus under någon längre tid medan du tar Alecensa och 7 dagar efter att du avslutat behandlingen. Du behöver använda solskyddsmedel och läppbalsam med en solskyddsfaktor på 50 eller högre för att förhindra solbränna.

### Tester och kontroller

När du tar Alecensa kommer din läkare att ta blodprover innan du börjar behandlingen, därefter varannan vecka under de första 3 månaderna av behandlingen och sedan mer sällan. Detta för att kontrollera att du inte får några problem med lever eller muskler när du tar Alecensa.

### Barn och ungdomar

Alecensa har inte studerats hos barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Alecensa**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och naturläkemedel. Detta beror på att Alecensa kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Alecensa fungerar.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- digoxin, ett läkemedel som används för att behandla hjärtproblem
- dabigatranetexilat, ett läkemedel som används för att behandla blodproppar
- metotrexat, ett läkemedel som används för att behandla allvarlig ledinflammation, cancer och hudsjukdomen psoriasis
- nilotinib, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer
- lapatinib, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av bröstcancer
- mitoxantron, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer eller multipel skleros (en sjukdom som påverkar centrala nervsystemet och skadar det skyddande lagret runt nerverna)
- everolimus, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer eller används för att förhindra kroppens immunförsvar från att avstöta ett transplanterat organ
- sirolimus, ett läkemedel som används för att förhindra kroppens immunförsvar från att avstöta ett transplanterat organ
- topotekan, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer
- läkemedel som används för att behandla förvärvat immunbristsyndrom/humant immunbristvirus (AIDS/HIV) (t.ex. ritonavir, sakvinavir)
- läkemedel som används för att behandla infektioner. Det inkluderar läkemedel för behandling av svampinfektioner (antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) och läkemedel som används för behandling av vissa typer av bakterieinfektioner (antibiotika såsom telitromycin)
- Johannesört, ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla depression
- läkemedel som används för att stoppa kramper och anfall (läkemedel mot epilepsi såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital)
- läkemedel som används för behandling av tuberkulos (t.ex. rifampicin, rifabutin)
- nefazodon, ett läkemedel som används för att behandla depression

### **P-piller**

Om du tar Alecensa medan du använder p-piller kan det hända att p-pillren blir mindre effektiva.

### **Alecensa med mat och dryck**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du dricker grapefruktjuice eller äter grapefrukt och pomerans under tiden du behandlas med Alecensa eftersom det kan ändra mängden av Alecensa i din kropp.

### **Preventivmedel, graviditet och amning - information till kvinnor**

#### **Preventivmedel - information till kvinnor**

- Du ska inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. Om du kan bli gravid, måste du använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 3 månader efter avslutad behandling. Tala med din läkare om rätt preventivmetoder för dig och din partner. Om du tar Alecensa medan du använder p-piller kan det hända att p-pillren blir mindre effektiva.

#### **Graviditet**



- Ta inte Alecensa om du är gravid. Detta beror på att det kan skada ditt barn.
- Om du blir gravid när du tar detta läkemedel eller under de 3 första månaderna efter att du har tagit din sista dos, tala med din läkare omedelbart.

### **Amning**

- Du ska inte amma medan du tar detta läkemedel. Detta beror på att det inte är känt om Alecensa kan passera över i bröstmjölken och därför kan skada ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Var särskilt försiktig när du kör fordon och använder maskiner eftersom du kan få problem med synen, få långsam hjärtrytm eller lågt blodtryck vilket kan leda till svimning eller yrsel under tiden du tar Alecensa.

### **Alecensa innehåller laktos**

Alecensa innehåller laktos (en typ av socker). Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter, tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Alecensa innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 48 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per rekommenderad daglig dos (1200 mg). Detta motsvarar 2,4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

## **3. Hur du tar Alecensa**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

- Den rekommenderade dosen är 4 kapslar (600 mg) två gånger dagligen.
- Det innebär att du totalt ska ta 8 kapslar (1200 mg) varje dag.

Om du har svåra leverproblem innan du startar behandling med Alecensa:

- Den rekommenderade dosen är 3 kapslar (450 mg) två gånger dagligen.
- Det innebär att du totalt ska ta 6 kapslar (900 mg) varje dag.

Ibland kan din läkare sänka dosen, avbryta behandlingen under en kort tid eller avsluta din behandling helt och hållet om du mår dåligt.

### **Hur du tar**

- Alecensa tas genom munnen. Svälj varje kapsel hel. Kapslarna får inte öppnas eller lösas upp.
- Du måste ta Alecensa tillsammans med mat.

### **Om du kräks efter att ha tagit Alecensa**

Om du kräks efter att ha tagit en dos av Alecensa, ta inte en extra dos utan ta din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

### **Om du tar mer Alecensa än vad du borde**

Om du tar mer Alecensa än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök genast sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

#### **Om du har glömt att ta Alecensa**

- Om det är mer än 6 timmar till nästa dos, ta den missade dosen så snart du kommer ihåg.
- Om det är mindre än 6 timmar till nästa dos, hoppa över den missade dosen. Ta sedan din nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en missad dos.

#### **Om du slutar att ta Alecensa**

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först prata med din läkare. Det är viktigt att ta Alecensa två gånger om dagen så länge som din läkare ordinerar det för dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

**Tala genast om för din läkare om du märker någon av följande biverkningar.** Din läkare kan sänka dosen, avbryta behandlingen under en kort tid eller avsluta behandlingen helt:

- Nya eller förvärrade tecken såsom andningssvårigheter, andfåddhet, hosta med eller utan slem eller feber – dessa tecken kan likna dem från din lungcancer (kan vara tecken på lunginflammation – pneumonit). Alecensa kan orsaka svår eller livshotande inflammation av lungorna under behandlingen.
- Gulfärgad hud eller ögonvitor, smärta på höger sida av magtrakten, mörk urin, kliande hud, känner dig mindre hungrig än vanligt, illamående eller kräkning, trötthetskänsla, får blödningar eller blåmärken lättare än vanligt (kan vara tecken på leverproblem)
- Nya eller förvärrade tecken på muskelproblem, inklusive oförklarlig muskelsmärta eller muskelsmärta som inte försvinner, ömhet eller svaghet (kan vara tecken på muskelproblem)
- Svimning, yrsel och lågt blodtryck (kan vara tecken på långsam hjärtrytm)
- Känner dig trött, svag eller andfådd (kan vara tecken på onormal nedbrytning av röda blodkroppar, kallas för hemolytisk anemi).

#### **Andra biverkningar**

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

#### **Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer):**

- onormala resultat på blodprover för att upptäcka leverproblem (höga nivåer av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas och bilirubin)
- onormala resultat på blodprover för att upptäcka muskelskada (höga nivåer av kreatinfosfokinas)
- du kan känna dig trött, svag och andfådd på grund av minskat antal röda blodkroppar, så kallad anemi
- kräkningar - om du kräks efter att ha tagit en dos av Alecensa, ta inte en extra dos, ta din nästa dos vid den vanliga tiden
- förstoppning
- diarré
- illamående
- problem med dina ögon inklusive dimsyn, synförlust, svarta prickar eller vita fläckar i synfältet och dubbelseende

- hudutslag
- svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen (ödem)
- viktuppgång.

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):**

- onormala resultat på blodprover för att kontrollera njurfunktionen (hög nivå av kreatinin)
- onormala resultat på blodprover för att kontrollera sjukdomar i lever eller skelett (hög nivå av alkaliskt fosfat)
- inflammation i munslemhinnorna
- känslighet för solljus – du ska inte utsätta dig för solljus under någon längre tid medan du tar Alecensa och 7 dagar efter att du slutat behandlingen. Du behöver använda solskyddsmedel och läppbalsam med en solskyddsfaktor på 50 eller högre för att förhindra solbränna.
- förändrat smaksinne
- problem med njurarna inklusive snabb förlust av njurfunktion (akut njurskada).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Alecensa ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och antingen blisterkartan eller burken efter ”Utg. dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Om Alecensa är förpackade i blister, förvara i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Om Alecensa är förpackade i burkar, förvara i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

### **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är alektinib. Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.
- Övriga innehållsämnen är:
  - *Kapselinnehåll:* laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Alecensa innehåller laktos"), hydroxipropylcellulosa, natriumlaurilsulfat (se avsnitt 2 "Alecensa innehåller natrium"), magnesiumstearat och karmelloskalcium
  - *Kapselhölje:* hypromellos, karragenan, kaliumklorid, titandioxid (E171), majsstärkelse och karnaubavax
  - *Tryckfärg:* röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), indigokarmin aluminiumlack (E132), karnaubavax, vit shellack och glycerolmonooleat.

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Alecensa hårda kapslar är vita, med "ALE" tryckt med svart bläck på överdelen och "150 mg" tryckt med svart bläck på underdelen.

Kapslarna tillhandahålls i blister och finns i kartonger innehållande 224 hårda kapslar (4 förpackningar om 56). Kapslarna tillhandahålls också i plastburkar innehållande 240 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

### **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

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.