

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alecensa 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller alectinibhydroklorid motsvarande 150 mg alectinib.

Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, 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 crizotinib.

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

| Dosreduktionsschema | Dos |
|----------------------------|----------------------------|
| 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 ≥ 3 (> 5 gånger övre normalgräns [ULN]) med totalbilirubin ≤ 2 gånger ULN | Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till ursprungsvärdet eller \leq grad 1 (≤ 3 gånger ULN), behandlingen återupptas därefter med reducerad dos (se tabell 1). |
| Förhöjt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 (> 3 gånger ULN) med förhöjt totalbilirubin > 2 gånger ULN i frånvaro av kolestas eller hemolys | Avsluta Alecensabehandlingen permanent. |
| Bradykardi ^a grad 2 eller grad 3 (symtomatisk, kan vara svår och medicinskt signifikant, medicinsk intervention indicerat) | <p>Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till \leq grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 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 \leq grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 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 \leq grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 bpm.</p> |
| Bradykardi ^a 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 \leq grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 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. |

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

^a 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 alectinib via njurarna är försumbar, krävs ingen dosjustering hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 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.

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

Administreringsätt

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 alectinib 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 symptom. 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").

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 (SPF ≥ 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 4.6 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 alectinib

Baserat på *in vitro*-data är CYP3A4 det enzym som huvudsakligen medierar metabolismen av både alectinib 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-inducere

Samtidig administrering av upprepade orala doser av 600 mg rifampicin (en stark CYP3A-inducere) en gång dagligen, med en oral singeldos av 600 mg alectinib minskade alectinibs 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 alectinib och M4 var minimal, C_{max} minskade med 4% och AUC_{inf} minskade med 18%. Baserat på effekterna av den kombinerade exponeringen av alectinib och M4 krävs ingen dosjustering när Alecensa administreras samtidigt med CYP3A-inducere. Lämplig övervakning rekommenderas för patienter som samtidigt intar starka CYP3A-inducere (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 alectinib, ökade alectinibexponeringen 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 alectinib och M4 var minimal, C_{max} minskade med 7% och AUC_{inf} ökade 1,36-faldigt. Baserat på effekterna av den kombinerade exponeringen av alectinib 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 alectinib och M4. Därför krävs ingen dosjustering när Alecensa ges samtidigt med protonpumpshämmare eller andra läkemedel som höjer pH i magsäcken (t.ex. H₂-receptorantagonister eller antacida).

Transportörers effekt på alectinib

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

Alectinibs effekt på andra läkemedel

P-gp-substrat

In vitro är både alectinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit M4 hämmare av utflödestransportören P-glykoprotein (P-gp). Därför kan alectinib 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.

BCRP-substrat

In vitro är både alectinib och M4 hämmare av utflödestransportören bröstcancerresistent protein (BCRP). Därför kan alectinib 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.

CYP-substrat

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

Upprepade doser av 600 mg alectinib 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 PXR-reglerade enzymer förutom CYP3A4 kan inte uteslutas helt. Effektiviteten av samtidigt administrerade orala preventivmedel kan minska.

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.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av Alecensa hos gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen kan Alecensa 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 alectinib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Mödrar bör rådask att avstå amning vid behandling med Alecensa.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av Alecensa. 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 iakttagas 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 månader. I BO28984 (ALEX; n=152) var mediandurationen för exponering av Alecensa 17,9 månader, medan mediandurationen för exponering av crizotinib var 10,7 månader.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var förstoppning (35%), ödem (30%, inklusive perifert ödem, ödem, generaliserat ödem, ögonlocksödem, periorbitalt ödem, ansiktsödem och lokalt ödem) och myalgi (28%, inklusive myalgi och muskuloskeletal smärta).

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.

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

| Organsystem Biverkningar (MedDRA) | Alecensa n = 405 | | |
|--|---------------------|---------------------------|------------------|
| | Alla grader (%) | Frekvens (alla grader) | Grad 3-4 (%) |
| Blodet och lymfsystemet | | | |
| Anemi ¹⁾ | 17 | Mycket vanliga | 3,0 |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | |
| Dysgeusi ²⁾ | 5,2 | Vanliga | 0,2 |
| Ögon | | | |
| Synrubbingar ³⁾ | 8,6 | Vanliga | 0 |
| Hjärtat | | | |
| Bradykardi ⁴⁾ | 8,9 | Vanliga | 0 |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | |
| Interstitiell lungsjukdom / pneumonit | 0,7 | Mindre vanliga | 0,2 |
| Magtarmkanalen | | | |
| Förstoppning | 35 | Mycket vanliga | 0 |
| Illamående | 19 | Mycket vanliga | 0,5 |
| Diarré | 16 | Mycket vanliga | 0,7 |
| Kräkningar | 11 | Mycket vanliga | 0,2 |
| Stomatit ⁵⁾ | 3,0 | Vanliga | 0 |
| Lever och gallvägar | | | |
| Förhöjt bilirubin ⁶⁾ | 18 | Mycket vanliga | 3,2 |
| Förhöjt ASAT | 15 | Mycket vanliga | 3,7 |
| Förhöjt ALAT | 14 | Mycket vanliga | 3,7 |
| Förhöjt alkaliskt fosfatas ^{**} | 6,2 | Vanliga | 0,2 |
| Läkemedelsinducerad leverskada ⁷⁾ | 0,7 | Mindre vanliga | 0,7 |
| Hud och subkutan vävnad | | | |
| Hudutslag ⁸⁾ | 18 | Mycket vanliga | 0,5 |
| Fotosensitivitet | 9,1 | Vanliga | 0,2 |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | |
| Myalgi ⁹⁾ | 28 | Mycket vanliga | 0,7 |
| Ökat serumkreatinfosfokinas | 10 | Mycket vanliga | 3,2 |
| Njurar och urinvägar | | | |
| Förhöjt serumkreatinin | 7,2 | Vanliga | 0,7 [*] |
| Akut njurskada | 1,0 | Vanliga | 1,0 [*] |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | | |
| Ödem ¹⁰⁾ | 30 | Mycket vanliga | 0,7 |

| Organsystem Biverkningar (MedDRA) | Alecensa n = 405 | | |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|
| | Alla grader (%) | Frekvens (alla grader) | Grad 3-4 (%) |
| Undersökningar | | | |
| Viktökning | 12 | Mycket vanliga | 0,7 |

* Inkluderar en grad 5 händelse

** Förhöjt alkaliskt fosfat har rapporterats efter marknadsintroduktionen och i pivotala kliniska fas II och fas III-prövningar.

¹⁾ inkluderar fall av anemi och minskat hemoglobin

²⁾ inkluderar fall av dysgeusi och hypogeusi

³⁾ inkluderar fall av dimsyn, synnedsättning, fläckar i synfältet, minskad synskärpa, astenopi och dubbelseende

⁴⁾ inkluderar fall av bradykardi och sinusbradykardi

⁵⁾ inkluderar fall av stomatit och munsår

⁶⁾ inkluderar fall av förhöjt bilirubin i blod, hyperbilirubinemi och förhöjt konjugerat bilirubin

⁷⁾ 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

⁸⁾ inkluderar fall av hudutslag, makulopapulösa hudutslag, acneliknande utslag, erytem, generaliserat hudutslag, papulösa hudutslag, kliande hudutslag, makulära hudutslag och exfoliativa hudutslag

⁹⁾ inkluderar fall av myalgi och muskuloskeletal smärta

¹⁰⁾ 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 crizotinib. 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 (15% respektive 14%) 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 ≥ 3 rapporterades hos 3,7% respektive 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 (2,2% respektive 1,2%). 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 15% respektive 11% av patienterna som fick crizotinib i den kliniska fas III-prövningen BO28984.

Biverkningar i form av bilirubinförhöjningar rapporterades hos 18% 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 3,2% av patienterna. Händelserna inträffade i allmänhet under de första 3 månaderna av behandlingen, var vanligen övergående och

majoriteten försvann vid dosjustering. Hos 5,2% av patienterna ledde förhöjt bilirubin till dosjustering och hos 1,5% 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 3,3% av patienterna som fick Alecensa jämfört med hos ingen patient som fick crizotinib.

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 (8,9%) 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 ≥ 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 20% av patienterna som behandlades med crizotinib. Patienter som utvecklar symptomatisk 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 (28%) inklusive myalgihändelser (22%) och muskuloskeletal smärta (7,4%) har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i de kliniska prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av händelserna var grad 1 eller 2 och tre patienter (0,7%) 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 43% av 362 patienter med tillgängliga laboratoriedata för kreatinfosfokinas i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) med Alecensa. Incidensen av grad 3 förhöjningar av kreatinfosfokinas var 3,7%. Mediantiden till grad 3 kreatinfosfokinasförhöjning var 14 dagar i prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984). Dosjusteringar på grund av kreatinfosfokinasförhöjningar förekom hos 3,2% av patienterna. Avbrytande av Alecensabehandlingen förekom inte på grund av förhöjt kreatinfosfokinas. Svår myalgi har inte rapporterats i den kliniska prövningen BO28984. Grad 3 förhöjning av kreatinfosfokinas rapporterades hos 2,6% av patienterna som fick Alecensa och hos 1,3% av patienterna som fick crizotinib. Mediantiden till grad 3 kreatinfosfokinasförhöjning var 27,5 dagar respektive 369 dagar i den pivotala kliniska fas III-prövningen BO28984 (ALEX).

Gastrointestinala effekter

Förstoppning (35%), illamående (19%), diarré (16%) och kräkning (11%) var de vanligaste rapporterade gastrointestinala (GI) reaktionerna. De flesta av dessa händelser var av mild eller måttlig allvarlighetsgrad; grad 3 händelser rapporterades för diarré (0,7%), illamående (0,5%) och kräkning (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 21 dagar. Händelserna minskade i frekvens efter den första behandlingsmånaden. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 fick en patient (0,2%) en grad 4 händelse av illamående i Alecensarmen och i crizotinibarmen var incidensen av grad 3 och 4 händelser av illamående 3,3%, kräkning 3,3% och diarré 2,0%.

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: L01XE36.

Verkningsmekanism

Alectinib är en starkt selektiv och potent ALK- och RET-tyrosinkinashämmare. I prekliniska studier ledde hämning av ALK-tyrosinkinasaktiviteten till blockering av nedströms signalvägar inklusive STAT 3 och PI3K/AKT, samt induktion av tumörcelldöd (apoptos).

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

Baserat på prekliniska data är alectinib inte ett substrat för p-glykoprotein 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 crizotinibarmen och 152 patienter randomiserades till Alecensaarmen och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen på 600 mg två gånger dagligen.

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 crizotinib baserat på progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning med användning av RECIST 1.1. Demografiska egenskaper och sjukdomens karaktäristika för Alecensa vid studiestart var medianålder 58 år (54 år för crizotinib), 55% kvinnor (58% för crizotinib), 55% icke-asiater (54% för crizotinib), 61% hade tidigare inte rökt (65% för crizotinib), 93% ECOG PS på 0 eller 1 (93% för crizotinib), 97% hade stadium IV sjukdom (96% för crizotinib), 90% adenokarcinomhistologi (94% för crizotinib), 40% CNS-metastaser vid studiestart (38% för crizotinib) och 17% hade tidigare fått strålning i CNS (14% för crizotinib).

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 effektsresultat från studie BO28984 (ALEX)

| | Crizotinib n=151 | Alecensa n=152 |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Mediantiden för uppföljning (månader) | 17,6 (intervall 0,3 – 27,0) | 18,6 (intervall 0,5 – 29,0) |
| Primär effektparameter | | |
| 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 | |
| Sekundära effektparametrar | | |
| 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) | 41,4% | 9,4% |
| [95% KI] | [33,2; 49,4] | [5,4; 14,7] |
| ORR (INV)*, *** | | |
| Responders n (%) | 114 (75,5%) | 126 (82,9%) |
| [95% KI] | [67,8; 82,1] | [76,0; 88,5] |
| Överlevnad* | | |
| 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] | |
| Responsduration (INV) | | |
| Median (månader) | n=114 11,1 | n=126 NE |
| [95% KI] | [7,9; 13,0] | [NE; NE] |

| | Crizotinib n=151 | Alecensa n=152 |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| 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 crizotinibarmen och 6 patienter i alectinibarmen hade komplett respons (CR)

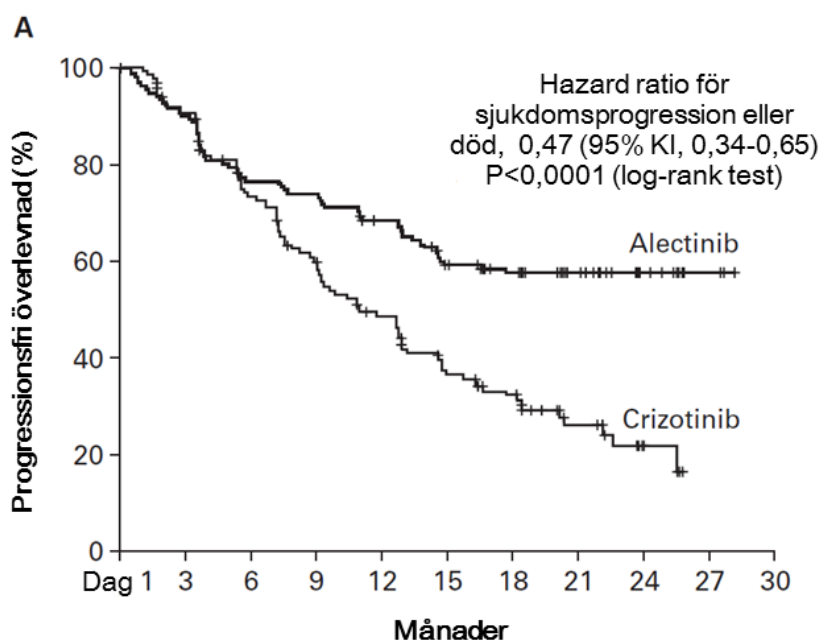
KI = konfidensintervall; CNS = centrala nervsystemet; CR = komplett respons (complete response);

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 (HR = 0,40, 95% KI: 0,25-0,64, mediantid för progressionsfri överlevnad för Alecensa = NE, 95% KI: 9,2-NE, mediantid för progressionsfri överlevnad för crizotinib = 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 crizotinib = 14,8 månader, 95% KI: 10,8-20,3), indikerande fördel för Alecensa över crizotinib 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 crizotinib

Säkerhet och effekt av Alecensa hos ALK-positiva NSCLC-patienter som tidigare behandlats med crizotinib 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 crizotinibbehandling. Förutom crizotinib 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 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (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 (Eastern Cooperative Oncology Group) funktionsstatus 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 crizotinib och 80% hade progredierat vid tidigare behandling med crizotinib 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 crizotinibbehandling. Förutom crizotinib 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 funktionsstatus 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 crizotinib och 74% hade progredierat vid tidigare behandling med crizotinib 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

| | NP28673 Alecensa 600 mg två gånger dagligen | NP28761 Alecensa 600 mg två gånger dagligen |
|--|--|--|
| Mediantid för uppföljning (månader) | 21 (intervall 1 – 30) | 17 (intervall 1 – 29) |
| Primära effektparametrar | | |
| ORR (IRC) hos RE-populationen Responders n (%) [95 % KI] | n = 122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%] | n = 67 ^b 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%] | |
| Sekundära effektparametrar | | |
| 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)

^a 16 patienter hade inte mätbar sjukdom vid baseline enligt IRC och var inte inkluderade i den av IRC utvärderingsbara populationen

^b 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 funktionsstatus, centrala nervsystemet (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 |
|---|-------------------------------------|
| Patienter med mätbara CNS-lesioner före behandlingsstart | 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 alectinib 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 alectinib (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 alectinib och T_{max} uppnåddes efter ca 4 till 6 timmar.

Alectinib 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 alectinib över dosintervallet 300 till 900 mg efter födointag.

Den absoluta biotillgängligheten av alectinib 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 alectinib och M4 cirka 3-faldigt i jämförelse med vid fastande förhållanden (se avsnitt 4.2).

Distribution

Alectinib 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 alectinib och M4 2,64 respektive 2,50 vid kliniskt relevanta

koncentrationer.

Efter intravenös administrering av alectinib 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 alectinib inte ett substrat för P-gp. Alectinib 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 alectinib och dess huvudmetabolit M4 och beräknas bidra till 40-50% av alectinibs metabolism. Resultaten från den humana massbalansstudien visade att alectinib 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 alectinib eller dess främsta aktiva metabolit (M4) hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Alectinib hämmade inte OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*.

Eliminering

Efter oral administrering av en singeldos av ^{14}C -märkt alectinib 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 alectinib respektive 5,8% av dosen som M4.

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys var skenbart clearance (CL/F) av alectinib 81,9 l/timme. Det geometriska medelvärdet av de individuella uppskattningarna av elimineringshalveringstiden för alectinib 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 alectinib och den aktiva metaboliten M4 utsöndras oförändrad i urinen (<0,2% av dosen). Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var alectinib- och M4-exponering likvärdig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion. Farmakokinetiken för alectinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Efter administrering av en oral singeldos på 300 mg alectinib till försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), var C_{max} för alectinib 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 alectinib 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 alectinib 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 alectinib 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 Alecensa.

Mutagenicitet

Alectinib 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 Alecensa. 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 AUC vid den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen.

Teratogenicitet

Alectinib orsakade embryofetal toxicitet hos dräktiga råttor och kaniner. Hos dräktiga råttor orsakade alectinib 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 alectinib embryofetal förlust, små foster och ökad incidens av skelettavvikelser vid exponeringar 2,9-faldigt högre än den humana AUC-exponeringen vid rekommenderad dos.

Övrigt

Alectinib absorberar 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 erythrocytmorfologi 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

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:

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: 1 december 2017

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 och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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
alectinib

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

Varje hård kapsel innehåller alectinibhydroklorid motsvarande 150 mg alectinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM 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
alectinib

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

Varje hård kapsel innehåller alectinibhydroklorid motsvarande 150 mg alectinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM 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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alecensa 150 mg hårda kapslar
alectinib

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
alectinib

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

Varje hård kapsel innehåller alectinibhydroklorid motsvarande 150 mg alectinib.

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 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 INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alecensa 150 mg hårda kapslar
alectinib

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

Varje hård kapsel innehåller alectinibhydroklorid motsvarande 150 mg alectinib.

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

< Braille krävs ej.>

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Alecensa 150 mg hårda kapslar alectinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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 alectinib.

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 "crizotinib".

Hur Alecensa fungerar

Alecensa blockerar effekten av ett enzym som kallas "ALK-tyrosinkinase". Onormala former av detta enzym (på grund av ett fel i genen som bildar det) bidrar till att stimulera cancerelltillväxten. 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 alectinib 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 har ett ärftligt problem som kallas "galaktosintolerans", "medfödd laktasbrist" eller "glukos-galaktosmalabsorption".

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

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: 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.
- 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.

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.

Barn och ungdomar

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

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.

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 vissa typer av cancer eller för att behandla autoimmuna sjukdomar (t.ex. ledgångsreumatism)
- 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 autoimmuna sjukdomar (t.ex. multipel skleros)
- everolimus, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer eller används för att förhindra kroppens immunförsvar från att avstöta en transplanterad njure, hjärta eller lever
- sirolimus, ett läkemedel som används för att förhindra kroppens immunförsvar från att avstöta en transplanterad njure, hjärta eller lever
- topotekan, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer
- läkemedel som används för att behandla AIDS/HIV (t.ex. ritonavir, sakvinavir)
- läkemedel som används för att behandla infektioner. Det inkluderar läkemedel för behandling av svampinfektioner (antimykotika såsom ketokonazol, itrakonazol, 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

Du bör vara försiktig med att dricka grapefruktjuice och äta 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:

- 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 (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)
- Nya eller förvärrade tecken såsom andningssvårigheter, andfäddhet, 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.

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 andfädd 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
- 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)
- dimsyn, synförlust, svarta prickar eller vita fläckar i synfältet och dubbelseende (problem med dina ögon)
- onormala resultat på blodprover för att kontrollera sjukdomar i lever eller skelett (hög nivå av alkaliskt fosfatas)
- 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
- snabb förlust av njurfunktion (problem med njurarna).

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 [Appendix 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 alectinib. Varje hård kapsel innehåller alectinibhydroklorid motsvarande 150 mg alectinib.
- 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
D-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

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 - 23 446 800

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

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

Roche Products 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>.