

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alecensa 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab alektiniibvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg alektiniibile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 33,7 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 6 mg naatriumi (naatriumlaurüülsulfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge kõvakapsel pikkusega 19,2 mm, kapslikaanele on musta tindiga trükitud „ALE“ ja kapslikehale „150 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Resetseeritud mitteväikerakk-kopsuvähi adjuvantravi

Alecensa monoteerapiana on näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku kasvaja resektsiooni täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiveerumisriskiga ALK-positiivne mitteväikerakk-kopsuvähk (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravi

Alecensa monoteerapiana on näidustatud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Alecensa monoteerapiana on näidustatud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud krisotiniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Alecensa'ga tuleb alustada ja läbi viia vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud ALK testi. ALK-positiivse NSCLC staatus tuleb kindlaks teha enne Alecensa'ga ravi alustamist.

Annustamine

Alecensa soovitatav annus on 600 mg (neli 150 mg kapslit), manustatuna kaks korda ööpäevas koos toiduga (ööpäevane koguanus 1200 mg).

Olemasoleva raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh C) peavad algannusena võtma 450 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguannus on 900 mg) koos toiduga.

Ravi kestus

Resetseeritud NSCLC adjuvantravi

Ravi Alecensa'ga peab jätkama kuni haiguse retsidiveerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või 2 aastat.

Kaugelearenenud NSCLC ravi

Ravi Alecensa'ga peab jätkama kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Alecensa plaaniline annus jääb võtmata, võivad patsiendid selle sisse võtta juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on aega üle 6 tunni. Patsiendid ei tohi võtta korraga kahte annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui patsient oksendab pärast Alecensa annuse võtmist, peab ta järgmise annuse võtma selleks ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete ohjamiseks võib olla vaja Alecensa annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või lõpetada. Alecensa annust tuleb vähendada 150 mg kaupa kaks korda ööpäevas sõltuvalt taluvusest. Ravi Alecensa'ga tuleb alaliselt lõpetada patsientidel, kes ei ole võimelised taluma annust 300 mg kaks korda ööpäevas.

Annuse muutmise soovitused on toodud tabelites 1 ja 2 allpool.

Tabel 1 Annuse vähendamise skeem

Annuse vähendamise skeem	Annusetase
Annus	600 mg kaks korda ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	450 mg kaks korda ööpäevas
Teine annuse vähendamine	300 mg kaks korda ööpäevas

Tabel 2 Annuse muutmise soovitused kirjeldatud kõrvaltoimete puhul (vt lõigud 4.4 ja 4.8)

CTCAE raskusaste	Ravi Alecensa'ga
Mis tahes raskusastme IKH/pneumoniit	Ravi Alecensa'ga tuleb otsekohe katkestada ja alaliselt lõpetada juhul, kui ei tuvastata IKH/pneumoniidi muid võimalikke põhjuseid.
ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine > 5 x ULN koos üldbilirubiini tõusuga ≤ 2 x ULN	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kuni väärtused on taandunud ravieelse tasemeni või ≤ 3 x ULN, seejärel alustada ravi uuesti väiksema annusega (vt tabel 1).
ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine > 3 x ULN koos üldbilirubiini tõusuga > 2 x ULN kolestaasi või hemolüüsi puudumisel	Ravi Alecensa'ga tuleb alaliselt lõpetada.

CTCAE raskusaste	Ravi Alecensa'ga
2. või 3. raskusastme bradükardia^a (sümptomaaatiline, võib olla raske ja meditsiiniliselt oluline, näidustatud on meditsiiniline sekkumine)	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kuni bradükardia on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (asüptomaatiline) või südame löögisagedus on ≥ 60 lööki/minutis. Hinnata samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat, samuti antihüpertensiivseid ravimeid. Kui bradükardiat põhjustav samaaegselt kasutatav ravim on kindlaks tehtud ja selle kasutamine lõpetatud või annust kohandatud, tuleb ravi uuesti alustada eelnevalt kasutatud annusega, kui bradükardia on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (asüptomaatiline) või südame löögisagedus on ≥ 60 lööki/minutis. Kui bradükardiat põhjustavat samaaegselt kasutatavat ravimit kindlaks ei tehta või kui selle kasutamist ei lõpetata või annust ei muudeta, alustada ravi uuesti väiksema annusega (vt tabel 1), kui bradükardia on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (asüptomaatiline) või südame löögisagedus on ≥ 60 lööki/minutis.
4. raskusastme bradükardia^a (eluohtlikud tagajärjed, näidustatud on kohene sekkumine)	Kui bradükardiat põhjustavat samaaegselt kasutatavat ravimit kindlaks ei tehta, tuleb ravi alaliselt lõpetada. Kui bradükardiat põhjustav samaaegselt kasutatav ravim on kindlaks tehtud ja selle kasutamine lõpetatud või annust kohandatud, alustada ravi uuesti väiksema annusega (vt tabel 1), kui bradükardia on taandunud raskusastmeni ≤ 1 (asüptomaatiline) või südame löögisagedus on ≥ 60 lööki/minutis; vajalik on sage jälgimine vastavalt kliinilisele näidustusele. Bradükardia kordumise korral tuleb ravi alaliselt lõpetada.
KFK tõus $> 5 \times \text{ULN}$	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kuni väärtused on taandunud ravieelse tasemeni või $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, seejärel alustada ravi uuesti sama annusega.

CTCAE raskusaste	Ravi Alecensa'ga
KFK tõus > 10 x ULN või KFK tõusu > 5 x ULN teine episood	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kuni väärtused on taandunud ravieelse tasemeni või ≤ 2,5 x ULN, seejärel alustada ravi uuesti väiksema annusega vastavalt tabelis 1 toodule.
Hemolüütiline aneemia hemoglobiinisaldusega < 10 g/dl (≥ 2. aste)	Ravi tuleb ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni, seejärel alustada ravi uuesti vähendatud annusega (vt tabel 1).

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; KFK = kreatiinfosfokinaas; CTCAE = Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid; IKH = interstitsiaalne kopsuhaigus; ULN = normivahemiku ülempiir (*upper limit of normal*)

^a Südame löögisagedus < 60 lööki/minutis.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Olemasoleva kerge (Child-Pugh A) või mõõduka (Child-Pugh B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Olemasoleva raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsiendid peavad algannusena võtma 450 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguannus on 900 mg) (vt lõik 5.2). Kõiki maksakahjustusega patsiente on soovitatav asjakohaselt jälgida (nt maksafunktsiooni markerid), vt lõik 4.4.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Alecensa kasutamist uuritud. Ent kuna alektiniibi eritumine neerude kaudu on ebaoluline, ei ole raske neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastastel ja vanematel patsientidel Alecensa ohutuse ja efektiivsuse kohta saadud vähesed andmed ei näita annuse kohandamise vajadust eakatel (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed üle 80-aastaste patsientide kohta.

Lapsed

Alecensa ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Väga suur kehakaal (> 130 kg)

Kuigi Alecensa farmakokineetika (FK) simulatsioonid ei näita madalaid ekspositsiooni väärtusi väga suure kehakaaluga (st > 130 kg) patsientidel, jaotub alektiniib laialdaselt ning alektiniibi kliinilistesse uuringutesse kaasati patsiendid kehakaaluga vahemikus 36,9...123 kg. Puuduvad andmed üle 130 kg kaaluvate patsientide kohta.

Manustamisviis

Alecensa on suukaudseks manustamiseks. Kõvakapslid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi avada ega lahustada. Kõvakapsleid tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus alektiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)/pneumoniit

Alecensa kliinilistes uuringutes on teatatud IKH/pneumoniidi juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidile viitavate pulmonaalsete sümptomite suhtes. IKH/pneumoniidi diagnoosimise korral tuleb ravi Alecensa'ga otsekohe katkestada ning ravi tuleb alaliselt lõpetada juhul, kui ei tuvastata IKH/pneumoniidi muid võimalikke põhjuseid (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus

Alecensa olulistes kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel on tekkinudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine üle 5 x normi ülemisest piirist (*upper limit of normal*, ULN) ning bilirubiinisalduse suurenemine üle 3 x ULN (vt lõik 4.8). Enamus juhtudest ilmnis esimese 3 ravikuu jooksul. Alecensa olulistes kliinilistes uuringutes kirjeldati ravimindutseeritud maksakahjustuse teket kolmel 3. kuni 4. raskusastme ASAT/ALAT aktiivsuse suurenemisega patsiendil. Samaaegne ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini tõus $\geq 2 \times \text{ULN}$ koos alkaalse fosfataasi normiväärtustega tekkis Alecensa kliinilistes uuringutes ühel patsiendil.

Maksafunktsiooni, sealhulgas ALAT ja ASAT aktiivsust ning üldbilirubiini sisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja esimese 3 ravikuu jooksul iga 2 nädala tagant. Seejärel peab kontroll toimuma perioodiliselt, sest muutused võivad ilmneda pärast 3 kuu möödumist; sagedamini kontrollitakse patsiente, kellel tekib aminotransferaaside aktiivsuse ja bilirubiinisalduse suurenemine. Kõrvaltoime raskusest lähtuvalt tuleb ravi Alecensa'ga katkestada ja alustada uuesti väiksema annusega või lõpetada ravi alaliselt, nagu on kirjeldatud tabelis 2 (vt lõik 4.2).

Raske müalgia ja kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine

Alecensa olulistes uuringutes teatati müalgiast või lihas-skeleti valust, sealhulgas 3. raskusastme juhtudest (vt lõik 4.8).

Alecensa olulistes uuringutes ilmnisid KFK aktiivsuse suurenemise, sealhulgas 3. raskusastme suurenemise juhud (vt lõik 4.8). Kliiniliste uuringute lõikes (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) oli mediaanaeg ≥ 3 . raskusastme KFK aktiivsuse tõusu tekkeni 15 päeva.

Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid igasugusest ebaselge põhjusega lihasvalust, -hellusest või -nõrkusest. KFK sisaldust tuleb hinnata iga kahe nädala järel esimesel ravikuul ja sümptomitega patsientidel nagu kliiniliselt näidustatud. KFK aktiivsuse suurenemise raskuse põhjal tuleb ravi Alecensa'ga katkestada, seejärel uuesti alustada või annust vähendada (vt lõik 4.2).

Bradükardia

Alecensa kasutamisel võib tekkida sümptomaatiline bradükardia (vt lõik 4.8). Südame löögisagedust ja vererõhku tuleb mõõta nagu kliiniliselt näidustatud. Asümptomaatilise bradükardia korral ei ole vaja annust muuta (vt lõik 4.2). Kui patsiendil tekib sümptomaatiline bradükardia või eluohtlik seisund, tuleb hinnata samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat, ning samuti antihüpertensiivseid ravimeid, ning ravi Alecensa'ga tuleb kohandada vastavalt tabelis 2 kirjeldatule (vt lõigud 4.2 ja 4.5, „P-gp substraadid“ ja „BCRP substraadid“).

Hemolüütiline aneemia

Alecensa kasutamisel on teatatud hemolüütilise aneemia tekkest (vt lõik 4.8). Kui hemoglobiinisaldus on alla 10 g/dl ja esineb hemolüütilise aneemia kahtlus, tuleb ravi Alecensa'ga katkestada ja teha vajalikud laboratoorsed analüüsid. Kui hemolüütiline aneemia leiab kinnitust, tuleb kõrvaltoime taandumisel jätkata ravi Alecensa'ga vähendatud annusega, nagu näidatud tabelis 2 (vt lõik 4.2).

Seedetrakti perforatsioon

Alektiniibravi saanud kõrge riskiga patsientidel (nt anamneesis divertikuliit, seedetrakti metastaasid, teadaolevalt seedetrakti perforatsiooni riski põhjustava ravimpreparaadi samaaegne kasutamine) on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest. Patsientidel, kellel tekib seedetrakti perforatsioon, tuleb

kaaluda ravi katkestamist Alecensa'ga. Patsiente tuleb teavitada seedetrakti perforatsiooni nähtudest ja sümptomitest ning selle tekkimisel vajadusest kohe arstiga konsulteerida.

Valgustundlikkus

Alecensa manustamisel on kirjeldatud valgustundlikkuse teket (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad väldiksid pikemaajalist päikese käes viibimist Alecensa võtmise ajal ja vähemalt 7 päeva pärast ravi lõpetamist. Samuti tuleb patsiente juhendada, et võimaliku päikesepõletuse vältimiseks tuleb kasutada laia spektriga ultraviolet A (UVA)/ultraviolet B (UVB) kiirguse eest kaitsvaid päikesekaitsevahendeid ja huulepalsamit (päikesekaitsefaktoriga [SPF] ≥ 50).

Embrüofetaalne toksilisus

Rasedale manustatuna võib Alecensa põhjustada lootekahjustust. Alecensa'ga ravi saavad rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja vähemalt 5 nädala jooksul pärast Alecensa viimase annuse manustamist (vt lõigud 4.5, 4.6 ja 5.3). Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimelised naissoost partnerid, peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast Alecensa viimast annust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Laktoositalumatus

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, kaasasündinud laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

See ravimpreparaat sisaldab 48 mg naatriumi ööpäevases annuses (1200 mg), mis on võrdne 2,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime alektiniibile

In vitro andmete põhjal on CYP3A4 peamine ensüüm, mis vahendab nii alektiniibi kui selle põhilise aktiivse metaboliidi M4 metabolismi. CYP3A4 vahendab 40...50% kogu maksas toimuvast metabolismist. M4-l on *in vitro* ilmnenu sarnane ALK vastane toime ja tõhusus.

CYP3A indutseerijad

Tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiini korduvate 600 mg suukaudsete annuste manustamisel üks kord ööpäevas koos alektiniibi 600 mg suukaudse üksikannusega vähenesid alektiniibi C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 51% ja 73% ning suurenesid M4 C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 2,20 ja 1,79 korda. Toime alektiniibi ja M4 kombineeritud ekspositsioonile oli vähene, C_{max} ja AUC_{inf} vähenesid vastavalt 4% ja 18%. Toime põhjal alektiniibi ja M4 kombineeritud ekspositsioonile ei ole Alecensa manustamisel koos CYP3A indutseerijatega vaja annuseid kohandada. Vastav jälgimine on soovitatav patsientide puhul, kes võtavad samaaegselt tugevaid CYP3A indutseerijaid (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]).

CYP3A inhibiitorid

Tugeva CYP3A inhibiitori posakonasooli korduvate 400 mg suukaudsete annuste manustamisel kaks korda ööpäevas koos alektiniibi 300 mg suukaudse üksikannusega suurenesid alektiniibi C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 1,18 ja 1,75 korda ning vähenesid M4 C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 71% ja 25%. Toime alektiniibi ja M4 kombineeritud ekspositsioonile oli vähene, C_{max} vähenes 7% ja AUC_{inf} suurenes 1,36 korda. Toime põhjal alektiniibi ja M4 kombineeritud ekspositsioonile ei ole Alecensa manustamisel koos CYP3A inhibiitoritega vaja annuseid kohandada. Vastav jälgimine on soovitatav patsientide puhul, kes võtavad samaaegselt tugevaid CYP3A inhibiitoreid (sealhulgas, kuid mitte ainult ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, nefasodoon, greip või pomerants).

Mao pH taset tõstvad ravimid

Prootonpumba inhibiitori esomeprasooli 40 mg üks kord ööpäevas manustatud korduvannustel ei olnud kliiniliselt olulist toimet alektiniibi ja M4 kombineeritud ekspositsioonile. Seetõttu ei ole Alecensa manustamisel koos prootonpumba inhibiitorite või teiste mao pH taset tõstvate ravimitega (nt H₂-retseptori antagonistid või antatsiidid) vaja annuseid kohandada.

Transporterite toime alektiniibi dispositsioonile

M4 on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Kuna alektiniib inhibeerib P-gp-d, ei ole koosmanustamisel P-gp inhibiitoritega oodata olulist toimet M4 ekspositsioonile.

Alektiniibi toime teistele ravimitele

CYP substraadid

In vitro on alektiniibil ja M4-l nõrk ajast sõltuv CYP3A4 inhibeeriv toime ning kliinilistes kontsentratsioonides on alektiniibil nõrk CYP3A4 ja CYP2B6 indutseeriv toime.

Alektiniibi korduvad 600 mg annused ei mõjutanud tundliku CYP3A substraadi midasolaami (2 mg) ekspositsiooni. Seetõttu ei ole vaja samaaegselt manustatavate CYP3A substraatide annust muuta. Täielikult ei saa välistada CYP2B6 ja pregnaani X retseptori (PXR) poolt reguleeritud ensüümide (v.a CYP3A4) indutseerimise riski. Samaaegselt manustatavate suukaudsete kontratseptiivide efektiivsus võib väheneda.

P-gp substraadid

In vitro on alektiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit M4 väljavoolu transporter P-gp inhibiitorid. Seetõttu võib alektiniibi ja M4 toimet suurened samalaadset manustatavate P-gp substraatide plasmakontsentratsioon. Vastav jälgimine on soovitatav juhul, kui Alecensa't manustatakse koos P-gp substraatidega (nt digoksiin, dabigatraneteksilat, topotekaan, siroliimus, everoliimus, nilotiniib ja lapatiniib).

Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) substraadid

In vitro on alektiniib ja M4 väljavoolu transporter BCRP inhibiitorid. Seetõttu võib alektiniibi ja M4 toimet suurened samalaadset manustatavate BCRP substraatide plasmakontsentratsioon. Vastav jälgimine on soovitatav juhul, kui Alecensa't manustatakse koos BCRP substraatidega (nt metotreksaat, mitoksantroon, topotekaan ja lapatiniib).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi peab teavitama sellest, et ravi ajal Alecensa'ga peab rasedusest hoiduma (vt lõik 4.4).

Rasestumisvastane kaitse naistel

Alecensa't saavad rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja vähemalt 5 nädala jooksul pärast Alecensa viimase annuse manustamist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasestumisvastane kaitse meespatsientidel

Meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimelised naissoost partnerid, peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast Alecensa viimast annust (vt lõik 4.4).

Rasedus

Alektiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Toimemehhanismi põhjal võib alektiniib rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Naised, kes rasestuvad Alecensa võtmise ajal või 5 nädala jooksul pärast Alecensa viimase annuse manustamist, peavad ühendust võtma oma arstiga ning neid tuleb teavitada võimalikust lootekahjustusest.

Meespatsiendid, kelle naissoost partner rasestub ajal, mil meespatsient võtab Alecensa't, või 3 kuu jooksul pärast Alecensa viimast annust, peavad ühendust võtma oma arstiga ning nende naissoost partner peab nõu pidama arstiga aneugeensest toimest tingitud võimaliku lootekahjustuse tõttu (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas alektiniib ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ei saa välistada riski vastündinule/imikule. Emadele tuleb nõu anda, et nad hoiduksid imetamisest Alecensa saamise ajal.

Fertiilsus

Alektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadega fertiilsusuuringuid läbi viidud. Üldise toksilisuse uuringutes ei täheldatud ebasoodsaid muutusi isaste ja emaste loomade reproduktiivorganites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alecensa mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel peab olema ettevaatlik, sest patsientidel võib ravi ajal Alecensa'ga tekkida sümptomaatiline bradükardia (nt minestus, pearinglus, hüpotensioon) või nägemishäired (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Järgnevalt kirjeldatud andmed peegeldavad Alecensa kasutamist 533-l resetseeritud või kaugelearenenud ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendil. Need patsiendid said Alecensa't soovitatavas annuses 600 mg kaks korda ööpäevas resetseeritud NSCLC adjuvantravi (BO40336, ALINA) või kaugelearenenud NSCLC ravi (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673) olulistes kliinilistes uuringutes. Lisateave kliinilistes uuringutes osalejate kohta on toodud lõigus 5.1.

Uuringus BO40336 (ALINA; N = 128) oli Alecensa kasutamise kestuse mediaan 23,9 kuud. Uuringus BO28984 (ALEX; N = 152) oli Alecensa kasutamise kestuse mediaan 28,1 kuud. II faasi kliinilistes uuringutes (NP28761, NP28673; N = 253) oli Alecensa kasutamise kestuse mediaan 11,2 kuud. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid kõhukinnisus, lihasvalu, tursed, aneemia, lööve, bilirubiinisalduse suurenemine, ALAT aktiivsuse suurenemine ja ASAT aktiivsuse suurenemine.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Tabelis 3 on loetletud kliinilistes uuringutes (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) Alecensa't saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed.

Tabelis 3 loetletud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi, mille määratlemisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse ja raskuse vähenemise järjekorras. Sama esinemissageduse ja raskuse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3 Alecensa kliinilistes uuringutes (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N = 533)
kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Kõrvaltoimed (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)	Esinemissageduse kategooria (raskusastmed 3...4)
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia ¹⁾	Väga sage	Sage
Hemolüütiline aneemia ²⁾	Sage	- *
Närvisüsteemi häired		
Düsgeusia ³⁾	Sage	Aeg-ajalt
Silma kahjustused		
Nägemishäired ⁴⁾	Sage	- *
Südame häired		
Bradükardia ⁵⁾	Väga sage	- *
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	Aeg-ajalt
Oksendamine	Väga sage	Aeg-ajalt
Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt
Iiveldus	Väga sage	Aeg-ajalt
Stomatiit ⁶⁾	Sage	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired		
ASAT aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
ALAT aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
Bilirubiinisisalduse suurenemine ⁷⁾	Väga sage	Sage
Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
Ravimindutseeritud maksakahjustus ⁸⁾	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ⁹⁾	Väga sage	Sage
Valgustundlikkus	Sage	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Lihaskramplikus ¹⁰⁾	Väga sage	Aeg-ajalt
Vere kreatiinfosfo- kinaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Sage
Neerude ja kuseteede häired		
Äge neerukahjustus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt**
Vere kreatiniinisisalduse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt**

Organsüsteemi klass Kõrvaltoimed (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)	Esinemissageduse kategooria (raskusastmed 3...4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Tursed ¹¹⁾	Väga sage	Aeg-ajalt
Uuringud		
Kehakaalu suurenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüperurikeemia ¹²⁾	Sage	- *

* 3...4. astme kõrvaltoimeid ei täheldatud.

** Hõlmab ühte 5. raskusastme juhtu (täheldatud kaugelarenenud NSCLC korral).

¹⁾ hõlmab aneemia, hemoglobiinisalduse vähenemise ja normokroomse normotsütaarse aneemia juhtusid.

²⁾ juhtudest teatati uuringus BO40336 (N = 128).

³⁾ hõlmab düspeesia, hüpogeusia ja maitsetundlikkuse häire juhtusid.

⁴⁾ hõlmab ähmase nägemise, nägemise halvenemise, klaaskeha hõljumite, nägemisteravuse languse, astenoopia, kahelinägemise, fotofoobia ja fotopsia juhtusid.

⁵⁾ hõlmab bradükardia ja siinusbradükardia juhtusid.

⁶⁾ hõlmab stomatiidi ja suuhaavandite juhtusid.

⁷⁾ hõlmab vere bilirubiinisalduse suurenemise, hüperbilirubineemia, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemise ja veres konjugeerimata bilirubiini sisalduse suurenemise juhtusid.

⁸⁾ hõlmab kahte patsienti, kellel teatati MedDRA termini ravimindutseeritud maksakahjustuse tekkest, ning samuti ühte 4. raskusastme ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemisega patsienti, kellel leidis maksabiopsia teel kinnitust ravimindutseeritud maksakahjustus.

⁹⁾ hõlmab lööbe, makulopapulose lööbe, aknetaalse dermatiidi, erüteemi, generaliseerunud lööbe, papuloosse lööbe, sügeleva lööbe, makulaarse lööbe, eksfoliatiivse lööbe ja erütematoosse lööbe juhtusid.

¹⁰⁾ hõlmab lihaskrampe, lihaskrampe valu ja liigesevalu juhtusid.

¹¹⁾ hõlmab perifeerse ödeemi, ödeemi, generaliseerunud ödeemi, silmalaugude ödeemi, silmaümbruse ödeemi, näo ödeemi, piirdunud ödeemi, perifeersete tursete, näo turse, huulte turse, turse, liigeste turse ja silmalaugude turse juhtusid.

¹²⁾ hõlmab hüperurikeemia ja vere kusihappesisalduse suurenemise juhtusid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH) / pneumoniit

Kliinilistes uuringutes tekkis IKH/pneumoniit 1,3%-l Alecensa'ga ravitud patsientidest; 0,4% nendest olid 3. raskusastme juhud ja IKH/pneumoniidi tõttu lõpetas ravi 0,9% patsientidest. III faasi kliinilises uuringus BO28984 Alecensa'ga ravitud patsientidel 3. või 4. raskusastme IKH/pneumoniidi juhtusid ei täheldatud; vastav esinemissagedus krisotiniibi saanud patsientidel oli 2,0%. Surmaga lõppenud IKH juhtusid ei esinenud üheski kliinilises uuringus. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidile viitavate pulmonaalsete sümptomite suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hepatotoksilisus

Kliinilistes uuringutes esines kolmel patsiendil dokumenteeritud ravimindutseeritud maksakahjustus (sealhulgas kaks patsienti teatatud ravimindutseeritud maksakahjustusega ja üks patsient teatatud 4. raskusastme ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemisega, kellel oli maksabiopsial dokumenteeritud ravimindutseeritud maksakahjustus). Kliinilistes uuringutes on Alecensa'ga ravitud patsientidel teatatud ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemisest (vastavalt 22,7% ja 20,1%). Enamik olid 1. ja 2. raskusastme juhud ning ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemise $\geq$ 3. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 3,0%-l ja 3,2%-l patsientidest. Need kõrvaltoimed ilmnesid üldjuhul esimese 3 ravikuu jooksul, olid tavaliselt mööduvad ja taandusid Alecensa'ga ravi ajutise katkestamise (kirjeldati vastavalt 2,3% ja 3,6% patsientide puhul) või annuse vähendamise järgselt (vastavalt 1,7% ja 1,5%). ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine viis Alecensa'ga ravi lõpetamiseni vastavalt 1,1%-l ja 1,3%-l patsientidest. III faasi kliinilises uuringus BO28984 täheldati 3. või 4. raskusastme ASAT või

ALAT aktiivsuse suurenemist mõlemat 5%-l Alecensa't saanud patsientidest ning 16%-l ja 11%-l krisotiniibi saanud patsientidest.

Kliinilistes uuringutes Alecensa'ga ravitud patsientidest 25,1%-l on teatatud bilirubiinisalduse suurenemisest. Enamik olid 1. ja 2. raskusastme juhud; ≥ 3 . raskusastme juhtudest teatati 3,4%-l patsientidest. See kõrvaltoime ilmnas üldjuhul esimese 3 ravikuu jooksul, oli tavaliselt mööduv ja taandus enamasti annuse muutmise järgselt. 7,7%-l patsientidest viis bilirubiinisalduse suurenemine annuse muutmiseni ja 1,5%-l patsientidest viis bilirubiinisalduse suurenemine Alecensa'ga ravi lõpetamiseni. III faasi kliinilises uuringus BO28984 tekkis 3. või 4. raskusastme bilirubiinisalduse suurenemine 3,9%-l Alecensa't saanud patsientidest ning mitte ühelgi krisotiniibi saanud patsiendil.

Samaaegne ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini tõus $\geq 2 \times \text{ULN}$ koos alkaalse fosfataasi normiväärtustega tekkis ühel (0,2%) Alecensa kliinilistes uuringutes ravitud patsiendil.

Maksafunktsiooni (sealhulgas ALAT ja ASAT aktiivsust ning bilirubiinisaldust) tuleb kontrollida vastavalt lõigus 4.4 toodule ja tegutseda vastavalt lõigus 4.2 soovitatule.

Bradükardia

Kliinilistes uuringutes Alecensa'ga ravitud patsientidel on teatatud 1. või 2. raskusastme bradükardia juhtudest (11,1%). Ühelgi patsiendil ≥ 3 . raskusastme juhtusid ei esinenud. 102-l Alecensa'ga ravitud patsiendil 521-st (19,6%), kelle kohta olid olemas järjestikused EKG-d, mõõdeti annusejärgselt südame löögisageduse väärtused alla 50 löögi/minutis. III faasi kliinilises uuringus BO28984 mõõdeti 15%-l Alecensa'ga ravitud patsientidest ja 21%-l krisotiniibiga ravitud patsientidest annusejärgselt südame löögisageduse väärtused alla 50 löögi/minutis. Sümptomaatilise bradükardia tekkimisel tuleb tegutseda vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 soovitatule. Ühegi bradükardia juhu puhul ei olnud vaja ravi Alecensa'ga lõpetada.

Raske müalgia ja KFK aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes Alecensa'ga ravitud patsientidel on teatatud müalgia (34,9%), sealhulgas lihasvalu (24,0%), liigesevalu (16,1%) ja lihas-skeleti valu (0,9%) juhtudest. Enamik olid 1. või 2. raskusastme juhud ja viiel patsiendil (0,9%) tekkis 3. raskusastme kõrvaltoime. Alecensa annuse muutmine nende kõrvaltoimete tõttu osutus vajalikuks üheksal patsiendil (1,7%); müalgia juhtude tõttu Alecensa'ga ravi ei lõpetatud. 491 patsiendist, kelle kohta on olemas Alecensa kliinilistest uuringutest saadud KFK laboratoorsed andmed, 55,6%-l tekkis KFK aktiivsuse suurenemine. ≥ 3 . raskusastme KFK aktiivsuse suurenemise esinemissagedus oli 5,5%. Uuringute lõikes oli ≥ 3 . raskusastme KFK aktiivsuse suurenemise tekkeni kulunud aja mediaan 15 päeva. KFK aktiivsuse suurenemise tõttu muudeti annust 5,3%-l patsientidest; KFK aktiivsuse tõusu tõttu ei olnud vaja Alecensa'ga ravi lõpetada. Kliinilises uuringus BO28984 teatati raskest liigesevalust alektiniibi rühmas ühel patsiendil (0,7%) ja krisotiniibi rühmas kahel patsiendil (1,3%). ≥ 3 . raskusastme KFK aktiivsuse suurenemisest teatati 3,9%-l Alecensa't saanud patsientidest ja 3,3%-l krisotiniibi saanud patsientidest.

Hemolüütiline aneemia

Kliinilistes uuringutes on hemolüütilist aneemiat täheldatud 3,1%-l Alecensa'ga ravitud patsientidest. Need olid 1. või 2. raskusastme juhud (mittetõsised) ega viinud ravi lõpetamiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Seedetrakti kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud seedetrakti reaktsioonid olid kõhukinnisus (38,6%), iiveldus (17,4%), kõhulahtisus (17,4%) ja oksendamine (12,0%). Enamik neist olid kerge või keskmise raskusega; 3. raskusastme juhtudest teatati kõhulahtisuse (0,9%), iivelduse (0,4%), oksendamise (0,2%) ja kõhukinnisuse (0,4%) puhul. Need kõrvaltoimed ei viinud Alecensa'ga ravi lõpetamiseni. Kliinilistes uuringutes oli kõhukinnisuse, iivelduse, kõhulahtisuse ja/või oksendamise juhtude tekkeni kulunud aja mediaan 21 päeva. Nende esinemissagedus vähenes pärast esimest ravikuud. III faasi kliinilises uuringus BO28984 teatati alektiniibi rühmas 3. ja 4. raskusastme iivelduse, kõhulahtisuse ja kõhukinnisuse juhtudest ühel patsiendil iga kõrvaltoime kohta (0,7%) ning krisotiniibi rühmas olid

3. ja 4. raskusastme iivelduse, kõhulahtisuse ja oksendamise juhtude esinemissagedused vastavalt 3,3%, 2,0% ja 3,3%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja alustada üldtoetavat ravi. Alecensa'1 spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01ED03.

Toimemehhanism

Alektiniib on väga selektiivne ja tõhus ALK ja transfektsiooni käigus ümberjärjestatud (*rearranged during transfection*, RET) türosiinkinaasi inhibiitor. Prekliinilistes uuringutes viis ALK türosiinkinaasi aktiivsuse inhibeerimine allavoolu signaaliülekanne radade (sh signaali vahendaja ja transkriptsiooni aktivaator 3 [STAT 3] ja fosfoinositiid-3-kinaas [PI3K] / proteiinkinaas B [AKT]) blokeerimise ning kasvajakrakkude surma (apoptoosi) indutseerimiseni.

Alektiniib demonstreeris *in vitro* ja *in vivo* aktiivsust ALK ensüümi mutantsete vormide, sealhulgas krisotiniibi suhtes resistentset põhjustavate mutatsioonide vastu. Alektiniibi põhilisel metaboliidil (M4) on olnud sarnane *in vitro* toime ja tõhusus.

Prekliiniliste andmete põhjal ei ole alektiniib P-gp ega BCRP substraat, mis on mõlemad hematoentsefaalbarjääri väljavoolu transporterid, ning on seetõttu võimeline tungima kesknärvisüsteemi ja seal püsima.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Resetseeritud ALK-positiivse NSCLC adjuvantravi

Alecensa efektiivsus ALK-positiivse NSCLC adjuvantravina pärast kasvaja täielikku resektsiooni tehti kindlaks ülemaailmses III faasi avatud kliinilises uuringus (BO40336; ALINA). Sobivatel patsientidel pidi olema IB staadiumi (kasvajad ≥ 4 cm)...IIIA staadiumi NSCLC vastavalt UICC/AJCC (*Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*) klassifikatsioonisüsteemile (7. väljaanne) ning ALK-positiivne haigus tuvastatud kohapeal tehtud CE-märgisega ALK testiga või tsentraalselt tehtud Ventana ALK (D5F3) immunohistokeemilise (IHK) analüüsiga.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiveerumisriskiga patsiendid, kes on uuringusse kaasatud ravinäidustuse alusel, ja kajastavad patsiendipopulatsiooni, kellel on UICC/AJCC staadiumi määramise kriteeriumite 7. väljaande alusel IB (≥ 4 cm kasvajakõrgus)...IIIA staadiumi NSCLC:

Kasvaja suurus ≥ 4 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millega kaasneb kas N1 või N2 staatus; või rindkerestruktuuride invasiooniga kasvajakõrgus (vahetu sissekasv parietaalsesse pleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihasesnärvi, mediastiinumi pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumis, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini (bifurkatsiooni alune piirkond)); või kasvajakõrgus, mis haaravad peabronhi < 2 cm kaugusel kariinist, kuid ilma kariini haaratuseta; või kasvajakõrgus, millega kaasnevad atelektaasid või obstruktiivne

pneumoniit kogu kopsus; või kasvaja, millel on eraldi kolle (kolded) samas sagaras või teises samapoolses sagaras primaarse kasvajaga.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli N2 staatus ja ka kasvaja sissekasv mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, trahheasse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini või kellel oli(d) eraldi kasvajakolle (-kolded) teises samapoolses sagaras.

Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama kasvaja resektsiooni järgselt Alecensa't või plaatinapõhist keemiaravi. Randomiseerimine stratifitseeriti rassi (asiaat või mitteasiaat) ja haiguse staadiumi (IB, II ja IIIA) alusel. Alecensa't manustati soovitatavas suukaudses annuses 600 mg kaks korda ööpäevas kokku 2 aastat või kuni haiguse retsidiiveerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Platinapõhist keemiaravi manustati intravenoosselt 4 tsükli, kus iga tsükkel kestis 21 päeva, vastavalt ühele järgmistest skeemidest:

tsisplatiin 75 mg/m² 1. päeval pluss vinorelbiin 25 mg/m² 1. ja 8. päeval;
tsisplatiin 75 mg/m² 1. päeval pluss gemtsitabiin 1250 mg/m² 1. ja 8. päeval;
tsisplatiin 75 mg/m² 1. päeval pluss pemetrekseed 500 mg/m² 1. päeval.

Tsisplatiinipõhise raviskeemi talumatuse korral manustati tsisplatiini asemel ülaltoodud kombinatsioonides karboplatiini annuses AUC (vaba karboplatiini plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) 5 mg/ml/min või AUC 6 mg/ml/min.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS). DFS-i määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni ükskõik millise ilmingu tekkimiseni järgnevalt loetletutest: haiguse esimene dokumenteeritud retsidiiv, uus esmane NSCLC või mis tahes põhjusel surm, ükskõik mis tekkis esimesena. Teised ja uurivad efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja aeg KNS retsidiivi või surmani (*time to CNS recurrence or death*, KNS-DFS).

Kokku uuriti 257 patsienti: 130 patsienti randomiseeriti Alecensa rühma ja 127 patsienti randomiseeriti keemiaravi rühma. Üldine vanuse mediaan oli 56 aastat (vahemik: 26...87) ning 24% olid ≥ 65-aastased, 52% naissoost, 56% asiaadid, 60% ei olnud kunagi suitsetanud, 53%-l oli ECOG PS 0, 10%-l patsientidest oli IB staadiumi, 36%-l II staadiumi ja 54%-l IIIA staadiumi haigus.

ALINA näitas DFS-i statistiliselt olulist paranemist Alecensa'ga ravitud patsientidel võrreldes keemiaraviga II...IIIA staadiumi ja IB (≥ 4 cm)...IIIA staadiumi (ITT) patsiendipopulatsioonides. OS-i andmed ei olnud DFS-i analüüsi ajal veel valmis; kokku teatati 2,3% surmadest. Elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan oli Alecensa rühmas 27,8 kuud ja keemiaravi rühmas 28,4 kuud.

DFS-i efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 4 ja joonisel 1.

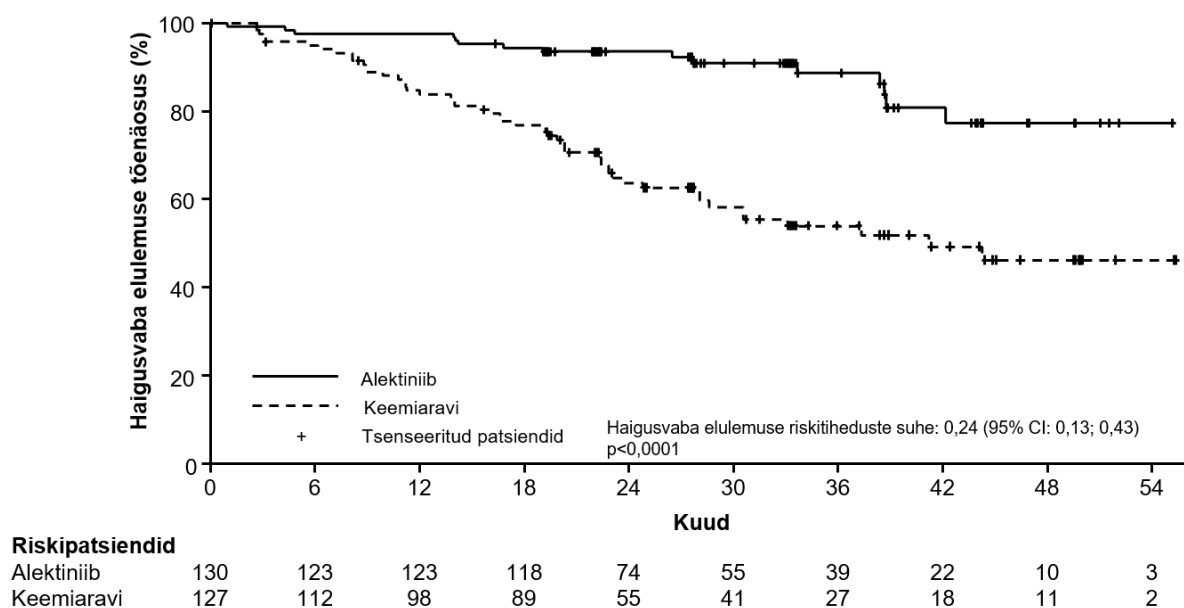
Tabel 4 Uurija hinnatud DFS-i tulemused uuringus ALINA

Efektiivsuse näitaja	II...IIIA staadium		ITT populatsioon	
	Alecensa N = 116	Keemiaravi N = 115	Alecensa N = 130	Keemiaravi N = 127
DFS-i juhtude arv (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
DFS-i mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	44,4 (27,8; NE)	NE (NE; NE)	41,3 (28,5; NE)
Stratifitseeritud HR (95% CI)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = haigusvaba elulemus; ITT = ravikavatsuslik; CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav; HR = riskitiheduste suhe

*Stratifitseeritud rassi järgi staadiumis II...IIIA, stratifitseeritud rassi ja staadiumi järgi staadiumis IB...IIIA.

Joonis 1: Uurija hinnatud DFS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis



Kaugelearenenud ALK-positiivse NSCLC ravi

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Alecensa ohutust ja efektiivsust uuriti ülemaailmses randomiseeritud III faasi avatud kliinilises uuringus (BO28984, ALEX) ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud varem ravi saanud. Enne uuringusse randomiseerimist oli nõutav kõigi patsientide koeproovide tsentraalne testimine ALK valgu ekspressiooni positiivsuse suhtes Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistokeemilise analüüsi abil.

III faasi uuringusse kaasati kokku 303 patsienti, 151 patsienti randomiseeriti krisotiniibi rühma ja 152 patsienti Alecensa rühma, kus Alecensa't manustati suu kaudu soovitatavas annuses 600 mg kaks korda ööpäevas.

Randomiseerimise stratifikatsioonitegurid olid Ida onkoloogia koostöörupi sooritusvõime staatus ((*Eastern Oncology Group performance status*, ECOG PS) (0/1 vs. 2)), rass (asiaadid vs. mitte-asiaadid) ja ravieelsed kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasid (jah vs. ei). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli demonstreerida Alecensa paremust võrreldes krisotiniibiga uurija poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versiooni 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba elulemuse (*Progression Free Survival*, PFS) põhjal. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused Alecensa puhul olid vanuse mediaan 58 aastat (54 aastat krisotiniibi puhul), 55% naised (58% krisotiniibi puhul), 55% mitte-asiaadid (54% krisotiniibi puhul), 61% ilma suitsetamise anamneesita (65% krisotiniibi puhul), 93% ECOG sooritusvõime 0 või 1 (93% krisotiniibi puhul), 97% IV staadiumi haigus (96% krisotiniibi puhul), 90% adenokartsinoomi histoloogiline leid (94% krisotiniibi puhul), 40% ravieelsed KNS metastaasid (38% krisotiniibi puhul) ja 17% olid saanud eelnevat KNS-i kiiritusravi (14% krisotiniibi puhul).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja esimese analüüsi ajal, demonstreerides uurija hinnatud PFS-i statistiliselt olulist paranemist. Tabelis 5 on esitatud efektiivsusandmete kokkuvõte ning joonisel 2 on toodud uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõverad.

Tabel 5 Uuringust BO28984 (ALEX) saadud efektiivsustulemuste kokkuvõte

	Krisotiniib N = 151	Alecensa N = 152
Järelkontrolli kestuse mediaan (kuud)	17,6 (vahemik 0,3...27,0)	18,6 (vahemik 0,5...29,0)
Esmane efektiivsuse näitaja		
PFS (INV)		
Juhtumiga patsientide arv n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediaan (kuud)	11,1	NE
[95% CI]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[95% CI]	[0,34; 0,65]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus	p < 0,0001	
Teised efektiivsuse näitajad		
PFS (IRC)*		
Juhtumiga patsientide arv n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediaan (kuud)	10,4	25,7
[95% CI]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR	0,50	
[95% CI]	[0,36; 0,70]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus	p < 0,0001	
Aeg KNS progressioonini (IRC)*, **		
Juhtumiga patsientide arv n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Põhjusespetsiifiline HR	0,16	
[95% CI]	[0,10; 0,28]	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus	p < 0,0001	
KNS progressiooni 12 kuu kumulatiivne esinemissagedus (IRC)	41,4%	9,4%
[95% CI]	[33,2; 49,4]	[5,4; 14,7]

	Krisotiniib N = 151	Alecensa N = 152
ORR (INV)*, *** Ravivastuse saavutanute arv n (%) [95% CI]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Üldine elulemus* Juhtumiga patsientide arv n (%) Mediaan (kuud) [95% CI] HR [95% CI]	40 (27%) NE [NE; NE] 0,76 [0,48; 1,20]	35 (23%) NE [NE; NE]
Ravivastuse kestus (INV) Mediaan (kuud) [95% CI]	N = 114 11,1 [7,9; 13,0]	N = 126 NE [NE; NE]
KNS-ORR mõõdetavate ravieelsete KNS metastaasidega patsientidel KNS ravivastuse saavutanute arv n (%) [95% CI] KNS-CR n (%) KNS-DOR, mediaan (kuud) [95% CI]	N = 22 11 (50,0%) [28,2; 71,8] 1 (5%) 5,5 [2,1; 17,3]	N = 21 17 (81,0%) [58,1; 94,6] 8 (38%) 17,3 [14,8; NE]
KNS-ORR mõõdetavate ja mittemõõdetavate ravieelsete KNS metastaasidega patsientidel (IRC) KNS ravivastuse saavutanute arv n (%) [95% CI] KNS-CR n (%) KNS-DOR, mediaan (kuud) [95% CI]	N = 58 15 (25,9%) [15,3; 39,0] 5 (9%) 3,7 [3,2; 6,8]	N = 64 38 (59,4%) [46,4; 71,5] 29 (45%) NE [17,3; NE]

* Põhilised teised tulemusnäitajad osana hierarhisest testimisest

** KNS progressiooni, süsteemse progressiooni ja surma kui konkureerivate juhtumite konkureeriv riskianalüüs

*** CR-i saavutas 2 krisotiniibi rühma ja 6 alektiniibi rühma patsienti

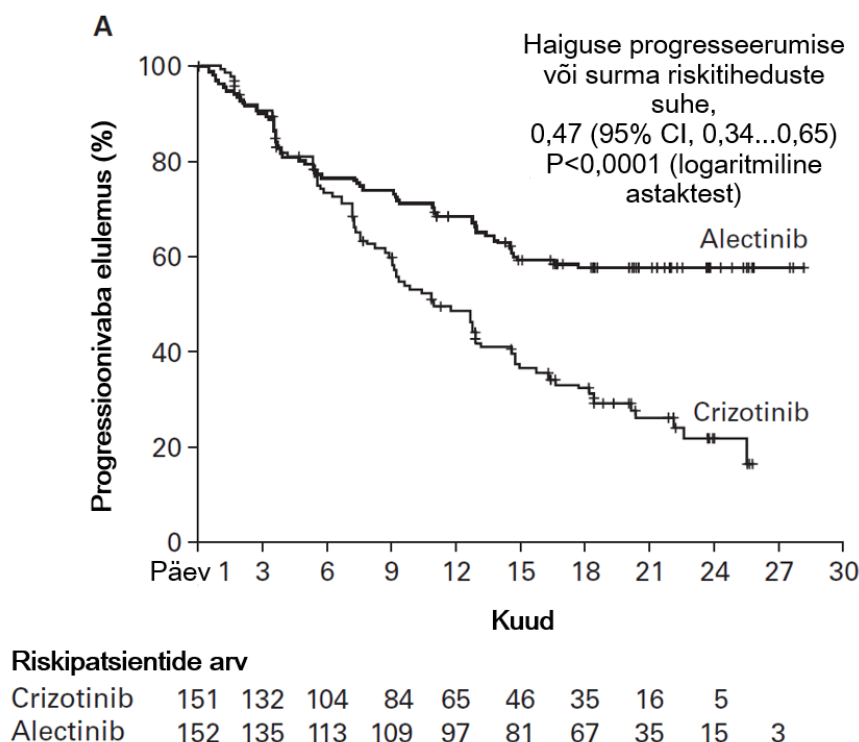
CI = usaldusvahemik; KNS = kesknärvisüsteem; CR = täielik ravivastus; DOR = ravivastuse kestus;

HR = riskitiheduste suhe; IRC = sõltumatu hindamiskogu; INV = uurija; NE = mitte hinnatav;

ORR = objektiivse ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus.

PFS-i pikenemine oli ühesugune ravieelsete KNS metastaasidega (riskitiheduste suhe [*hazard ratio*, HR] = 0,40, 95% usaldusintervall [*confidence interval*, CI]: 0,25...0,64, PFS-i mediaan Alecensa puhul = mitte hinnatav [*not estimable*, NE], 95% CI: 9,2...NE, PFS-i mediaan krisotiniibi puhul = 7,4 kuud, 95% CI: 6,6...9,6) ja ilma ravieelsete KNS metastaasideta patsientidel (HR = 0,51, 95% CI: 0,33...0,80, PFS-i mediaan Alecensa puhul = NE, 95% CI: NE, NE, PFS-i mediaan krisotiniibi puhul = 14,8 kuud, 95% CI: 10,8...20,3), mis näitab Alecensaga ravist saadavat kasu võrreldes krisotiniibiga mõlemas alarühmas.

Joonis 2: Uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõverad uuringus BO28984 (ALEX)



Eelnevalt krisotiniibiga ravitud patsiendid

Alecensa ohutust ja efektiivsust eelnevalt krisotiniibiga ravitud ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel hinnati kahes I/II faasi kliinilises uuringus (NP28673 ja NP28761).

NP28673

Uuring NP28673 oli ühe uuringuharuga mitmekeskuseline I/II faasi uuring, mis viidi läbi ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus oli eelnevalt progresseerunud krisotiniibravi ajal. Lisaks krisotiniibile võisid patsiendid olla eelnevalt saanud kemoterapiat. Uuringu II faasi kaasati kokku 138 patsienti, kes said Alecensa't suu kaudu soovitatavas annuses 600 mg kaks korda ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli hinnata Alecensa efektiivsust objektiivse ravivastuse määra (*Objective Response Rate*, ORR) põhjal vastavalt tsentraalse sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangule RECIST versioon 1.1 alusel kogu uuringupopulatsioonis (patsientidel, kes olid ja ei olnud eelnevalt saanud tsütotoksilist kemoterapiat). Esmane kaastulemusnäitaja oli hinnata ORR-i vastavalt tsentraalse IRC hinnangule RECIST 1.1 alusel eelnevalt tsütotoksilist kemoterapiat saanud patsientidel. Statistiliselt oluliseks tulemuseks loeti hinnangulise ORR-i alumine usalduspiir, mis oli kõrgem eelnevalt kindlaksmääratud piirväärtusest 35%.

Patsientide demograafilised andmed oli kooskõlas NSCLC ALK-positiivses populatsioonis esinevatega. Demograafilised andmed kogu uuringupopulatsioonis: 67% olid valge rassi esindajad, 26% asiadid, 56% naised ning mediaanvanus oli 52 aastat. Enamikel patsientidel puudus suitsetamise anamnees (70%). ECOG PS oli ravieelselt 0 või 1 90,6%-l patsientidest ja 2 9,4%-l patsientidest. Uuringuga liitumise ajal oli 99%-l patsientidest IV staadiumi haigus, 61%-l esinesid ajumetastaasid ja 96% patsientide kasvaja klassifitseeriti kui adenokartsinoomid. Uuringusse kaasatud patsientidest 20%-l oli haigus eelnevalt progresseerunud ainult krisotiniibravi ajal ning 80%-l krisotiniibi ja vähemalt ühe kemoterapia saamise ajal.

Uuring NP28761

Uuring NP28761 oli ühe uuringuharuga mitmekeskuseline I/II faasi uuring, mis viidi läbi ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus oli eelnevalt progresseerunud krisotiniibravi ajal. Lisaks krisotiniibile võisid patsiendid olla eelnevalt saanud kemoteraapiat. Uuringu II faasi kaasati kokku 87 patsienti, kes said Alecensa't suu kaudu soovitatavas annuses 600 mg kaks korda ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli hinnata Alecensa efektiivsust ORR-i põhjal vastavalt tsentraalse IRC hinnangule RECIST versiooni 1.1 alusel. Statistiliselt oluliseks tulemuseks loeti hinnangulise ORR-i alumine usalduspiir, mis oli kõrgem eelnevalt kindlaksmääratud piirväärtusest 35%.

Patsientide demograafilised andmed oli kooskõlas NSCLC ALK-positiivses populatsioonis esinevatega. Demograafilised andmed kogu uuringupopulatsioonis: 84% olid valge rassi esindajad, 8% asiaadid ja 55% naised. Mediaanvanus oli 54 aastat. Enamikel patsientidel puudus suitsetamise anamnees (62%). ECOG PS oli ravieelselt 0 või 1 89,7%-l patsientidest ja 2 10,3%-l patsientidest. Uuringuga liitumise ajal oli 99%-l patsientidest IV staadiumi haigus, 60%-l esinesid ajumetastaasid ja 94% patsientide kasvaja klassifitseeriti kui adenokartsinoomid. Uuringusse kaasatud patsientidest 26%-l oli haigus eelnevalt progresseerunud ainult krisotiniibravi ajal ning 74%-l krisotiniibi ja vähemalt ühe kemoteraapia saamise ajal.

Tabelis 6 on toodud uuringutest NP28673 ja NP28761 saadud põhiliste efektiivsustulemuste kokkuvõte. Tabelis 7 on toodud kesknärvisüsteemi tulemusnäitajate koondanalüüsi kokkuvõte.

Tabel 6 Uuringutest NP28673 ja NP28761 saadud efektiivsustulemused

	NP28673 Alecensa 600 mg kaks korda ööpäevas	NP28761 Alecensa 600 mg kaks korda ööpäevas
Järelkontrolli mediaankestus (kuud)	21 (vahemik 1...30)	17 (vahemik 1...29)
Esmased efektiivsuse näitajad		
ORR (IRC) RE populatsioonis Ravile reageerinuid N (%) [95% CI]	N = 122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
ORR (IRC) eelnevalt kemoteraapiat saanud patsientidel Ravile reageerinuid N (%) [95% CI]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Teisesed efektiivsuse näitajad		
DOR (IRC) Juhtumitega patsientide arv N (%) Mediaan (kuud) [95% CI]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Juhtumitega patsientide arv N (%) Mediaankestus (kuud) [95% CI]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu hindamiskogu; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus; RE = hinnatav ravivastus

^a 16 patsiendil ei olnud IRC andmetel ravieelselt mõõdetavat haigust ja neid ei kaasatud IRC hinnatava ravivastusega patsientide populatsiooni.

^b 20 patsiendil ei olnud IRC andmetel ravieelselt mõõdetavat haigust ja neid ei kaasatud IRC hinnatava ravivastusega patsientide populatsiooni.

ORR-i tulemused uuringutes NP28673 ja NP28761 olid ühesugused ravieelsete tunnuste (nagu vanus, sugu, rass, ECOG PS, KNS metastaasid ja eelnevalt saadud kemoteraapia) järgi määratud patsientide alarühmades, eriti kui arvesse võeti patsientide väikest arvu mõnes alarühmas.

Tabel 7 Uuringute NP28673 ja NP28761 kesknärvisüsteemi (KNS) tulemusnäitajate koondanalüüsi kokkuvõte

KNS näitajad (NP28673 ja NP28761)	Alecensa 600 mg kaks korda ööpäevas
Ravieelselt mõõdetavate KNS-i haiguskolletega patsiendid	N = 50
KNS ORR (IRC)	
Ravile reageerinuid (%)	32 (64,0%)
[95% CI]	[49,2%; 77,1%]
Täielik ravivastus	11 (22,0%)
Osaline ravivastus	21 (42,0%)
KNS DOR (IRC)	N = 32
Juhtumitega patsientide arv (%)	18 (56,3%)
Mediaan (kuud)	11,1
[95%CI]	[7,6; NE]

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IRC = sõltumatu hindamiskogu; ORR = objektiivse ravivastuse määr; NE = mittehinnatav

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Alecensa'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsukartsinoomi (väikerakk- ja mitteväikerakk-kartsinoomi) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alektiniibi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi (M4) farmakokineetilisi näitajaid on iseloomustatud ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel ja tervetel isikutel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid geomeetrilised keskmised (variatsioonikordaja %) tasakaaluseisundi C_{max} , C_{min} ja AUC_{0-12h} väärtused alektiniibi puhul vastavalt ligikaudu 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) ja 7430 ng*h/ml (45,7%). Geomeetrilised keskmised tasakaaluseisundi C_{max} , C_{min} ja AUC_{0-12h} väärtused M4 puhul olid vastavalt ligikaudu 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) ja 2810 ng*h/ml (45,9%).

Imendumine

Pärast 600 mg kaks korda ööpäevas suukaudset manustamist täis kõhuga ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel alektiniib imendus ja saavutas T_{max} -i ligikaudu 4...6 tunni möödudes.

Alektiniibi tasakaaluseisund saabub 7 päeva jooksul 600 mg kaks korda ööpäevas pideval manustamisel. Akumulatsiooni suhe 600 mg manustamisel kaks korda ööpäevas oli ligikaudu 6-kordne. Populatsiooni PK analüüs toetab annuse proportsionaalsust alektiniibi annusevahemikus 300...900 mg, manustatuna täis kõhuga.

Alektiniibi kapslite absoluutne biosaadavus oli 36,9% (95% CI: 33,9%, 40,3%), kui seda manustasid täis kõhuga terved isikud.

Pärast 600 mg ühekordset suukaudset manustamist koos suure rasva- ja kalorisaldusega einega suurenes alektiniibi ja M4 ekspositsioon ligi 3 korda võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Alektiniib ja selle põhiline metaboliit M4 seonduvad ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 99%), sõltumata toimeaine kontsentratsioonist. Keskmine *in vitro* alektiniibi ja M4 kontsentratsioonide suhe inimese veres/plasmas on kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul vastavalt 2,64 ja 2,50.

Alektiniibi geomeetiline keskmine tasakaaluseisundi jaotusruumala (V_{ss}) pärast veenisist (i.v.) manustamist oli 475 l, mis näitab ulatuslikku jaotumist kudedesse.

In vitro andmete põhjal ei ole alektiniib P-gp substraat. Alektiniib ja M4 ei ole BCRP või orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1/B3 substraadid.

Biotransformatsioon

In vitro metabolismi uuringud näitasid, et CYP3A4 on põhiline CYP isoensüüm, mis vahendab alektiniibi ja selle põhimetaboliidi M4 metabolismi. Hinnanguliselt vahendab see 40...50% alektiniibi metabolismist. Inimese massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et alektiniib ja M4 olid põhilised tsirkuleerivad ühendid plasmas, moodustades 76% kogu radioaktiivsusest plasmas. Geomeetiline keskmine metaboliidi/lähteühendi suhe tasakaaluseisundis on 0,399.

Metaboliit M1b leiti vähemtähtsa metaboliidina *in vitro* ja tervete isikute plasmas. Metaboliidi M1b ja selle vähemtähtsa isomeeri M1a moodustumist katalüüsivad tõenäoliselt CYP isoensüümid (sh muud isoensüümid peale CYP3A) ja ensüüm aldehydi dehüdrogenaas (ALDH) kombineeritult.

In vitro uuringud näitavad, et alektiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit (M4) ei inhibeeri kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6.

In vitro ei inhibeerinud alektiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 või OCT2.

Eritumine

Pärast ^{14}C -märgistatud alektiniibi üksikannuse manustamist suu kaudu tervetele isikutele eritus enamik radioaktiivsusest roojaga (keskmine eritumine 97,8%), eritumine uriiniga oli minimaalne (keskmine 0,46%). Muutumatul kujul alektiniibi ja M4-na eritus roojaga vastavalt 84% ja 5,8% annusest.

Populatsiooni PK analüüsi põhjal oli alektiniibi näiline kliirens (CL/F) 81,9 l/tunnis. Alektiniibi geomeetiline keskmine individuaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 32,5 tundi. Vastavad väärtused M4 puhul olid 217 l/tunnis ja 30,7 tundi.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Neerukahjustus

Muutumatul kujul on alektiniibi ja aktiivse metaboliidi M4 eritumine uriiniga ebaoluline (< 0,2% annusest). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid alektiniibi ja M4 ekspositsiooni väärtused sarnased kerge ja mõõduka neerukahjustuse ning normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole alektiniibi farmakokineetikat uuritud.

Maksakahjustus

Kuna alektiniibi eliminatsioon leiab aset valdavalt maksas toimuva metabolismi kaudu, võib maksakahjustuse korral suurene da alektiniibi ja/või selle põhilise metaboliidi M4 plasmakontsentratsioon. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid alektiniibi ja M4 ekspositsiooni väärtused sarnased kerge maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooniga isikutel.

Pärast alektiniibi 300 mg suukaudse üksikannuse manustamist oli raske (Child-Pugh C) maksakahjustusega patsientidel võrreldes sobivate tervete isikutega alektiniibi $C_{\max}$ sama ja AUC_{inf} väärtused suurenenud 2,2 korda. M4 $C_{\max}$ ja AUC_{inf} väärtused olid vastavalt 39% ja 34% madalamad, mille tulemusena oli raske maksakahjustusega patsientidel alektiniibi ja M4 kombineeritud ekspositsioon (AUC_{inf}) 1,8 korda suurem kui tervetel isikutel.

Maksakahjustuse uuring hõlmas ka mõõduka (Child-Pugh B) maksapuudulikkusega rühma ja selles grupis täheldati mõõdukalt kõrgemat alektiniibi ekspositsiooni võrrelduna tervete isikutega. Child-Pugh-B-rühma kuuluvatel isikutel ei esinenud üldiselt kõrvalekaldeid bilirubiini ja albumiini sisalduses ega protrombiinaegades, mis näitab, et need ei pruugi olla tüüpilised mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel on vähenenud ainevahetusvõime.

Vanuse, kehakaalu, rassi ja soo mõju

Vanusel, kehakaalul, rassist ega sool ei olnud kliiniliselt olulist mõju alektiniibi ja M4 süsteemsele ekspositsioonile. Kliinilistesse uuringutesse kaasati patsiendid kehakaaluga vahemikus 36,9...123 kg. Puuduvad andmed väga suure kehakaaluga (> 130 kg) patsientide kohta (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Alektiniibi kartsinogeense potentsiaali väljaselgitamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Mutageensus

Alektiniib ei olnud *in vitro* mutageenne bakteriaalses pöördmutatsiooni (Ames) testis, kuid kutsus esile aberratsioonide arvu vähesse suurenemise *in vitro* tsütogeneetilises testis hiina hamstri kopsurakkudel koos metaboolse aktivatsiooniga ning mikrotuumade tekke roti luuüdi mikrotuumade testis. Mikrotuumade tekke mehhanismiks oli ebanormaalne kromosoomide segregatsioon (aneugeensus) ja mitte klastogeneenne toime kromosoomidele.

Fertiilsuse häired

Alektiniibi toime hindamiseks ei ole loomadel fertiilsusuuringuid läbi viidud. Üldise toksilisuse uuringutes ei täheldatud ebasoodsaid muutusi isaste ja emaste loomade reproduktiivorganites. Need uuringud viidi läbi rottide ja ahvidega, kellel saavutatud ekspositsiooni väärtused olid vastavalt $\geq 2,6$ ja $\geq 0,5$ korda suuremad soovitatava annuse 600 mg kaks korda ööpäevas manustamisel inimestel saavutatavast ekspositsioonist kõveraalu pindala (AUC) põhjal.

Teratogeensus

Tiinetel rottidel ja küülikutel põhjustas alektiniib embrüo/loote toksilisust. Tiinetel rottidel põhjustas alektiniib täielikku embrüo/loote kaotust (tiinuse katkemist) ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 4,5 korda suuremad inimestel saavutatavast AUC ekspositsioonist, ning väikeseid looteid hilinevad luustumise ja kergete kõrvalekalletega organite arengus ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 2,7 korda suuremad inimestel saavutatavast AUC ekspositsioonist. Tiinetel küülikutel põhjustas alektiniib embrüo/loote kaotust, väikeseid looteid ja skeletivariatsioonide suuremat esinemissagedust ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 2,9 korda suuremad inimestel soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast AUC ekspositsioonist.

Muu

Alektiniib neelab ultraviolet (UV)-kiirgust vahemikus 200...400 nm ning *in vitro* valgustundlikkuse testis hiire fibroblastide kultuuris ilmnis pärast UVA-kiirgust fototoksiline toime.

Korduvtoksisuse uuringutes olid kliiniliselt oluliste ekspositsiooni väärtuste puhul nii rottidel kui ahvidel sihtorganiteks (kuid mitte ainult) vereloomesüsteem, seedetrakt ning maks ja sapiteed.

Ebanormaalset erütrotsüütide morfoloogiat täheldati ekspositsiooni väärtuste puhul, mis moodustasid $\geq 10...60\%$ soovitatava annuse manustamisel inimestel saavutatavast ekspositsioonist (AUC põhjal). Seedetrakti limaskestas proliferatsioonitooni laienemist täheldati mõlemal liigil ekspositsiooni väärtuste puhul, mis moodustasid $\geq 20...120\%$ soovitatava annuse manustamisel inimestel saavutatavast ekspositsioonist (AUC põhjal). Rottidel ja/või ahvidel täheldati maksa alkaalse fosfataasi (ALP) ja direktse bilirubiini tõusu ning sapijuha epiteeli vakuolisatsiooni/degeneratsiooni/nekroosi ja hepatotsüütide suurenemist/fokaalset nekroosi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis moodustasid $\geq 20...30\%$ soovitatava annuse manustamisel inimestel saavutatavast ekspositsioonist (AUC põhjal).

Ahvidel on kliiniliselt oluliste ekspositsiooni väärtuste puhul täheldatud kerget hüpotensiivset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat
Kaltsiumkarmelloos

Kapsli kest

Hüpromelloos
Karrageen
Kaaliumkloriid
Titaandioksiid (E171)
Maisitärklis
Karnaubavaha

Trükitint

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Karnaubavaha
Valge šellak
Glütserüülmonooleaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudelid

Hoida originaalpakendis ning hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium (PA/Alu/PVC/Alu) blisterid, mis sisaldavad 8 kõvakapslit.
Pakendi suurus: 224 kõvakapslit (neli 56 kõvakapsliga pakendit).

HDPE-pudel lapsekindla sulguriga ja integreeritud kuivatusainega.
Pakendi suurus: 240 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. veebruar 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Alecensa efektiivsuse täiendavaks hindamiseks monoteerapiana adjuvantraviks pärast täielikku kasvaja resektsiooni täiskasvanud patsientidel, kellel on IB (≥ 4 cm)...IIIA staadiumi ALK-positiivne NSCLC, peab müügiloa hoidja esitama järgmised tulemused uuringust BO40336: • Uuendatud kirjeldavad DFS-i ja kirjeldavad OS-i tulemused • 5 aasta elulemuse järelkontrolli tulemused	2025. a III kv 2027. a III kv

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP BLISTRILE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alecensa 150 mg kõvakapslid
alektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab alektiniibvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg alektiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

224 kõvakapslit (neli 56 kõvakapsliga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1169/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

alecensa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEPAKEND BLISTRILE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alecensa 150 mg kõvakapslid
alektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab alektiniibvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg alektiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

56 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1169/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

alecensa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alecensa 150 mg kõvakapslid
alektiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alecensa 150 mg kõvakapslid
alektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab alektiniibvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg alektiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

240 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis ning pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1169/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

alecensa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alecensa 150 mg kõvakapslid
alektiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab alektiniibvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg alektiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

240 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis ning pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1169/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Alecensa 150 mg kõvakapslid alektiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Alecensa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alecensa võtmist
3. Kuidas Alecensa't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alecensa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Alecensa ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Alecensa

Alecensa on vähiravim, mis sisaldab toimeainena alektiniibi.

Milleks Alecensa't kasutatakse

Alecensa't kasutatakse täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ja mis on „ALK-positiivne“ – see tähendab, et teie vähirakkudes on viga ensüümi tootvas geenis nimega ALK („anaplastilise lümfoomi kinaas“) fusioon; vt „Kuidas Alecensa toimib“ allpool.

Teile võidakse Alecensa määrata:

- pärast vähi eemaldamist operatsioonijärgse (adjuvant-) ravina või
- teistesse kehaosadesse levinud (kaugelearenenud) kopsuvähi esimese ravina või kui teid on eelnevalt ravitud „krisotiniibi“ sisaldava ravimiga.

Kuidas Alecensa toimib

Alecensa blokeerib „ALK türosiinkinaasiks“ nimetatud ensüümi toime. Selle ensüümi ebanormaalsed vormid (vea tõttu seda tootvas geenis) aitavad soodustada vähirakkude kasvu. Alecensa võib aeglustada või peatada vähi kasvu ja vältida kasvaja taasteket pärast selle eemaldamist operatsiooniga. See võib aidata viia ka vähi kaugenemiseni.

Kui teil on küsimusi Alecensa toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne Alecensa võtmist

Alecensa't ei tohi võtta

- kui olete alektiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Alecensa võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Alecensa võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud mao või sooleprobleeme, nt mulgustumine (perforatsioon), või kui teil on seisundeid, mis põhjustavad kõhuõõnes põletikku (divertikuliit), või kui teil on kõhuõõnes vähk edasi levinud (metastaasid). Võimalik, et Alecensa võib suurendada riski sooleseina mulgustuse tekkeks.
- kui teil on pärilik probleem, mida nimetatakse galaktoositalumatuseks, kaasasündinud laktaasipuudulikkuseks või glükoos-galaktoosi imendumishäireks.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Alecensa võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teatage kohe oma arstile, kui teil pärast Alecensa võtmist:

- tekib tugev mao- või kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, kõhu pingsus või -puhitus, sest need sümptomid võivad viidata sooleseina mulgustusele.

Alecensa võib põhjustada kõrvaltoimeid, millest tuleb otsekohe rääkida oma arstile. Nendeks on:

- maksakahjustus (hepatotoksilisus). Arst teeb vereanalüüsid enne ravi alustamist, esimese 3 ravikuu jooksul iga 2 nädala tagant ning seejärel harvem. Selle eesmärk on kontrollida, kas teil ei esine Alecensa võtmise ajal probleeme maksaga. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest: naha või silmavalgete kollasus, valu paremal pool kõhupiirkonnas, tume uriin, naha sügelus, tavalisest väiksem näljatunne, iiveldus või oksendamine, väsimus, tavalisest kergemini tekkivad verejooksud või verevalumid.
- aeglane südametegevus (bradükardia).
- kopsupõletik (pneumoniit). Alecensa võib ravi ajal põhjustada rasket või eluohtlikku turset (põletikku) kopsudes. Nähud võivad sarnaneda kopsuvähi sümptomitega. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad uued või süvenevad haigusnähud, sealhulgas hingamisraskus, hingeldus või kõha koos rögaeritusega või ilma või palavik.
- tugev lihasvalu, -hellus ja -nõrkus (müalgia). Arst teeb vereanalüüsid esimesel kuul vähemalt iga 2 nädala järel ning Alecensa ravi jooksul vastavalt vajadusele. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad uued või süvenevad lihasprobleemide nähud, sealhulgas ebaselge põhjusega lihasvalu või lihasvalu, mis ei taandu, lihaste hellus või nõrkus.
- vere punaliblede haiguslik lagunemine (hemolüütiline aneemia). Kui tunnete väsimust, nõrkust või hingeldust, öelge seda kohe oma arstile.

Alecensa võtmise ajal tuleb nimetatud probleemidele tähelepanu pöörata. Lisateabe saamiseks vt lõik 4 „Kõrvaltoimed“.

Tundlikkus päikesevalguse suhtes

Ärge viibige pikaajaliselt päikese käes Alecensa võtmise ajal ja 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu. Päikesepõletuse vältimiseks peate kasutama päikesekaitsevahendeid ja huulepalsamit päikesekaitsefaktoriga (SPF) 50 või enam.

Vereanalüüsid

Kui te võtate Alecensa't, teeb arst vereanalüüsid enne ravi alustamist, esimese 3 ravikuu jooksul iga 2 nädala tagant ning seejärel harvem. Selle eesmärk on kontrollida, kas teil ei esine Alecensa võtmise ajal probleeme maksa või lihastega.

Lapsed ja noorukid

Lastel või noorukitel ei ole Alecensa kasutamist uuritud. Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Alecensa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete ravimite kohta. See on vajalik seetõttu, et Alecensa võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Alecensa toimet.

Eriti tuleb arsti või apteekriga nõu pidada juhul, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- digoksiin, mis on südamehaiguste ravim;
- dabigatraaneteksilat, mis on trombide ehk verehüüvete raviks kasutatav ravim;
- metotreksaat, mida kasutatakse raskete liigesepõletike, vähi ja nahahaiguse psoriaasi raviks;
- nilotiniib, mida kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- lapatiniib, mida kasutatakse teatud rinnavähi vormide raviks;
- mitoksantroon, mida kasutatakse teatud vähivormide või *sclerosis multiplex*'i (kesknärvisüsteemi haigus, mis kahjustab närvide kaitsekihti) raviks;
- everoliimus, mida kasutatakse teatud vähivormide raviks või siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks;
- siroliimus, mida kasutatakse siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks;
- topotekaan, mida kasutatakse teatud vähivormide raviks;
- omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi / inimese immuunpuudulikkuse viiruse (AIDS/HIV) ravimid (nt ritonaviir, sakvinaaviir);
- ravimid, mida kasutatakse infektsioonide raviks. Siia kuuluvad seennakkuste ravimid (seentevastased ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool) ja teatud tüüpi bakteriaalsete infektsioonide ravimid (antibiootikumid, nagu telitromütsiin);
- liht-naistepuna, depressiooni raviks kasutatav taimne ravim;
- krambilravimid (epilepsiavastased ravimid, nagu fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal);
- tuberkuloosiravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin);
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Kui te võtate Alecensa't suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise ajal, võib viimaste toime väheneda.

Alecensa koos toidu ja joogiga

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui joote greibimahla või sööte greipi või pomerantsi ravi ajal Alecensa'ga, sest need võivad muuta Alecensa sisaldust teie organismis.

Rasestumisvastane kaitse, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastane kaitse – teave naistele

- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi te jääda rasedaks. Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 5 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Kui te võtate Alecensa't suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise ajal, võib viimaste toime väheneda.

Rasestumisvastane kaitse – teave meestele

- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi te eostada last. Kui teie naissoost partner on rasestumisvõimeline, peate kasutama väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Pidage nõu oma arstiga, millised on õiged rasestumisvastased meetodid teile ja teie partnerile.

Rasedus

- Ärge võtke Alecensa't, kui olete rase, sest see võib kahjustada teie last.
- Kui te jääte rasedaks ravimi võtmise ajal või 5 nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist, teavitage sellest otsekohe oma arsti.
- Kui teie naissoost partner rasestub ajal, mil te võtate seda ravimit, või 3 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist, teavitage sellest otsekohe oma arsti ning teie naissoost partner peab samuti arstiga nõu pidama.

Imetamine

- Ärge toitke selle ravimi võtmise ajal last rinnaga, sest ei ole teada, kas Alecensa eritub rinnapiima ja võib sel viisil kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimisel ja masinatega töötamisel peab olema eriti ettevaatlik, sest Alecensa võtmise ajal võivad tekkida nägemishäired või südametegevuse aeglustumine või vererõhu langus, mille tagajärjel võib tekkida minestus või pearinglus.

Alecensa sisaldab laktoosi

Alecensa sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu või ei ole võimeline seedima teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Alecensa sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 48 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ööpäevases annuses (1200 mg). See on võrdne 2,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Alecensa't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit tuleb võtta

- Soovitatav annus on 4 kapslit (600 mg) kaks korda ööpäevas.
- See tähendab, et võtate iga päev kokku 8 kapslit (1200 mg).

Kui teil on enne ravi alustamist Alecensa'ga rasked maksavaevused:

- soovitatav annus on 3 kapslit (450 mg) kaks korda ööpäevas;
- see tähendab, et võtate iga päev kokku 6 kapslit (900 mg).

Mõnikord võib arst ravimi annust vähendada, ravi lühiajaliselt või täielikult lõpetada, kui te ennast halvasti tunnete.

Kuidas ravimit võtta

- Alecensa't võetakse suu kaudu. Neelake iga kapsel alla tervelt. Ärge kapsleid avage ega lahustage.
- Alecensa't peab võtma koos toiduga.

Kui te oksendate pärast Alecensa võtmist

Kui te oksendate pärast Alecensa annuse võtmist, ärge võtke lisaannust, võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te võtate Alecensa't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Alecensa't rohkem, kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu oma arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke ravimi pakend ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Alecensa't võtta

- Kui järgmise annuseni on aega üle 6 tunni, võtke unustatud annus sisse niipea, kui see meelde tuleb.
- Kui järgmise annuseni on aega vähem kui 6 tundi, jätke unustatud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Alecensa võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Tähtis on võtta Alecensa't kaks korda päevas senikaua, kui arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmned järgmised kõrvaltoimed. Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest. Arst võib ravimi annust vähendada, ravi lühiajaliselt või täielikult lõpetada:

- uued või süvenevad haigusnähud, sealhulgas hingamisraskus, hingeldus või köha koos rögaeritusega või ilma või palavik – nähud võivad sarnaneda kopsuvähi sümptomitega (võimalikud kopsupõletiku – pneumoniidi nähud). Alecensa võib ravi ajal põhjustada rasket või eluohtlikku kopsupõletikku;
- naha või silmavalgete kollasus, valu paremal pool kõhupiirkonnas, tume uriin, naha sügelus, tavalisest väiksem näljatunne, iiveldus või oksendamine, väsimus, tavalisest kergemini tekkivad verejooksud või verevalumid (võimalikud maksaprobleemide nähud);
- uued või süvenevad lihasprobleemide nähud, sealhulgas ebaselge põhjusega lihasvalu või lihasvalu, mis ei taandu, lihaste hellus või nõrkus (võimalikud lihasprobleemide nähud);
- minestus, pearinglus ja madal vererõhk (võimalikud südametegevuse aeglustumise nähud).
- väsimus, nõrkus või hingeldus (vere punaliblede haigusliku lagunemise võimalikud nähud; seda nimetatakse hemolüütiliseks aneemiaks).

Muud kõrvaltoimed

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes, mis näitavad maksaprobleemide olemasolu (kõrgealaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi ja bilirubiini sisaldus);
- kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes, mis näitavad lihaskahjustust (kõrge kreatiinfosfokinaasi tase);
- kõrvalekalded maksa- või luuhaigusi hindavate vereanalüüside tulemustes (alkaalse fosfataasi kõrge sisaldus);
- väsimus, nõrkus või hingeldus vere punaliblede arvu languse tõttu, mida nimetatakse aneemiaks;
- oksendamine – kui te oksendate pärast Alecensa annuse võtmist, ärge võtke lisaannust, võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal;
- kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- lööve;
- tursed, mis on tingitud vedeliku kogunemisest organismis (ödeem);
- kehakaalu tõus.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- kõrvalekalded neerutalitlust hindavate vereanalüüside tulemustes (kõrge kreatiniinitase);
- suulimaskesta põletik;
- tundlikkus päikesevalguse suhtes – ärge viibige pikaajaliselt päikese käes Alecensa võtmise ajal ja 7 päeva jooksul pärast ravi lõppu. Päikesepõletuse vältimiseks peate kasutama päikesekaitsevahendeid ja huulepalsamit päikesekaitsefaktoriga 50 või enam;
- maitsetundlikkuse muutus;
- silmaprobleemid, sh ähmane nägemine, nägemise kaotus, mustad täpid või valged laigud teie nägemisväljas ja kahelinägemine;
- kusihappesisalduse suurenemine veres (hüperurikeemia).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

- neeruprobleemid, sh neerutalitluse kiire halvenemine (äge neerupuudulikkus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Alecensa't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril või pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Kui Alecensa on pakendatud blistrisse, hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Kui Alecensa on pakendatud pudelisse, hoida originaalpakendis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Alecensa sisaldab

- Toimeaine on alektiniib. Üks kõvakapsel sisaldab alektiniibvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg alektiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - *Kapsli sisu:* laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Alecensa sisaldab laktoosi“), hüdroksüpropüülselluloos, naatriumlaaurüülsulfaat (vt lõik 2 „Alecensa sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat ja kaltsiumkarmelloos.
 - *Kapsli kest:* hüpromelloos, karrageen, kaaliumkloriid, titaandioksiid (E171), maisitärklis ja karnaubavaha.
 - *Trükitint:* punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiini alumiiniumlakk (E132), karnaubavaha, valge šellak ja glütserüülmonooleaat.

Kuidas Alecensa välja näeb ja pakendi sisu

Alecensa kõvakapslid on valged, ning kapslitele on musta tindiga trükitud „ALE“ ja „150 mg“.

Kapslid on pakendatud blistritesse ja saadaval 224 kõvakapslit (nelja 56 kõvakapsliga pakendit) sisaldavates karpides. Kapslid on saadaval ka 240 kõvakapsliga plastpudelites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.