

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alecensa 150 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg alektinibnek megfelelő alektinib-hidrokloridot tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

33,7 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában) és 6 mg nátriumot (nátrium-laurilszulfát formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, 19,2 mm hosszú kemény kapszula, a felső részén fekete jelölőfestékekkel nyomtatott „ALE”, az alsó részén fekete jelölőfestékekkel nyomtatott „150 mg” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Reszekált nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) adjuváns kezelése

Az Alecensa teljes tumorreszekciót követően olyan anaplasticus lymphomakináz- (ALK) pozitív NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezeléseként javallott monoterápiában, akik magas kiújulási kockázattal rendelkeznek (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Előrehaladott NSCLC kezelése

Az Alecensa ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában.

Az Alecensa korábban krizotinib-kezelésben részesült, ALK-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Alecensa-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Az ALK-pozitív NSCLC-betegek kiválasztásához validált ALK-vizsgálat szükséges. Az ALK-pozitív NSCLC- (nem kissejtes tüdőrák) státuszt az Alecensa-kezelés megkezdése előtt igazolni kell.

Adagolás

Az Alecensa ajánlott dózisa naponta kétszer 600 mg (négy darab 150 mg-os kapszula), étkezés közben bevéve (a teljes napi adag 1200 mg).

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél naponta kétszer 450 mg kezdő dózist kell alkalmazni, étkezés közben bevéve (a teljes napi adag 900 mg).

A kezelés időtartama

Reszekált NSCLC adjuváns kezelése

Az Alecensa-kezelést a betegség kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy 2 évig kell folytatni.

Előrehaladott NSCLC kezelése

Az Alecensa-kezelést a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

Késve bevett vagy kihagyott dózisok

Ha a beteg elmulasztott egy esedékes Alecensa-dózist bevenni, pótolhatja azt, kivéve, ha a következő dózis bevételére 6 órán belül esedékes. A kihagyott dózis pótlására a betegek nem vehetnek be egyidejűleg két dózist. Az Alecensa egy dózisának bevételét követő hányás esetén a betegnek a következő dózist a tervezett időben kell bevennie.

Dózismódosítás

A nemkívánatos események kezelése érdekében szükségessé válhat a dózis csökkentése, az Alecensa-kezelés átmeneti megszakítása vagy leállítása. A tolerabilitás függvényében az Alecensa dózisát naponta kétszeri 150 mg-os dózisokkal kell csökkenteni. Az Alecensa-kezelést véglegesen le kell állítani, ha a beteg nem képes tolerálni a napi kétszeri 300 mg-os dózist.

Az adagolás módosítására vonatkozó útmutatást az 1. és 2. táblázatok tartalmazzák.

1. táblázat – A dóziscsökkentés ütemezése

A dóziscsökkentés ütemezése	Dózis
Dózis	naponta kétszer 600 mg
Első dóziscsökkentés	naponta kétszer 450 mg
Második dóziscsökkentés	naponta kétszer 300 mg

2. táblázat - Az adagolás módosítására vonatkozó útmutatás meghatározott mellékhatások esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont)

CTCAE fokozat	Alecensa-kezelés
Bármilyen súlyossági fokozatú interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis	Az Alecensa-kezelést azonnal meg kell szakítani és végleg le kell állítani, ha az ILD/pneumonitis egyéb lehetséges okát nem lehet azonosítani.
a normálérték felső határának 5-szörösénél nagyobb GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint-emelkedés, egyidejűleg az összbilirubinszint a normálérték felső határának ≤ 2 -szerese	Az Alecensa-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, amíg az értékek vissza nem térnek a kiindulási értékre vagy a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosára, majd csökkentett dózisban újra el lehet kezdeni (lásd 1. táblázat).
a normálérték felső határának 3-szorosánál nagyobb GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szintemelkedés, egyidejűleg az összbilirubinszint-emelkedés a normálérték felső határának > 2 -szerese, cholestasis vagy haemolysis nélkül	Az Alecensa-kezelést végleg le kell állítani.

CTCAE fokozat	Alecensa-kezelés
2-es vagy 3-as fokozatú bradycardia^a (tünetekkel járó, mely lehet súlyos és orvosilag jelentős, orvosi beavatkozás indikált)	A $\leq$ 1-es fokozatú (tünetmentes) bradycardiára vagy a $\geq$ 60 szívverés/perc pulzusszámmra történő javulásig a kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni. Mérlegelni kell az egyidejűleg alkalmazott, ismert bradycardiát okozó gyógyszerek, valamint a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek alkalmazását. Ha az egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszert azonosítják és alkalmazását abbahagyják, vagy dózisa módosításra kerül, a $\leq$ 1-es fokozatú (tünetmentes) bradycardiára vagy a $\geq$ 60 szívverés/perc pulzusszámmra történő javuláskor az Alecensa adása a korábbi dózissal újra elkezdhető. Ha egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszert nem azonosítanak, vagy ha az egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszer alkalmazását nem szakítják meg, illetve annak dózisát nem módosítják, a $\leq$ 1-es fokozatú (tünetmentes) bradycardiára vagy a $\geq$ 60 szívverés/perc pulzusszámmra történő javuláskor az Alecensa adását csökkentett dózissal (lásd 1. táblázat) újra kell kezdeni.
4-es fokozatú bradycardia^a (életveszélyes következmények, sürgős beavatkozás indikált)	Ha egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszert nem azonosítanak, az Alecensa alkalmazását végleg abba kell hagyni. Ha az egyidejűleg alkalmazott, tünetet előidéző gyógyszert azonosítják és alkalmazását megszakítják, vagy dózisát módosítják, a $\leq$ 1-es fokozatú (tünetmentes) bradycardiára vagy a $\geq$ 60 szívverés/perc pulzusszámmra történő javuláskor az Alecensa adását klinikailag indokoltan gyakori monitorozás mellett csökkentett dózissal (lásd 1. táblázat) újra kell kezdeni. Kiújulás esetén az Alecensa alkalmazását végleg abba kell hagyni.
A normálérték felső határának 5-szörösénél nagyobb CPK-szintemelkedés	Az Alecensa-kezelést ideiglenesen fel kell függeszteni, amíg az értékek vissza nem térnek a kiindulási értékre vagy a normálérték felső határának $\leq$ 2,5-szereséhez, majd a korábbi dózissal lehet folytatni.

CTCAE fokozat	Alecensa-kezelés
A normálérték felső határának 10-szeresénél nagyobb CPK-szint emelkedés vagy a normálérték felső határának 5-szörösénél nagyobb CPK-szintemelkedés második előfordulása	Ideiglenesen fel kell függeszteni, amíg visszatér a kiindulási értékhez vagy a normálérték felső határának $\leq 2,5$ -szereséhez, majd az 1. táblázat szerinti csökkentett dózissal lehet a kezelést folytatni.
Hemolitikus anémia 10 g/dl alatti hemoglobin-koncentrációval (≥ 2 -es fokozat)	Ideiglenesen fel kell függeszteni, amíg meg nem szűnik, majd csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 1. táblázat).

GPT (ALAT) = glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz), GOT (ASAT) = glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz), CPK = kreatin-foszfokináz, CTCAE = a nemkívánatos események a National Cancer Institute (NCI) által meghatározott általános terminológiai kritériumai, ILD = interstitialis tüdőbetegség

^a A pulzusszám kevesebb mint 60 szívverés/perc.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknek a kezdő dózist nem szükséges módosítani. Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknek naponta kétszer 450 mg kezdő dózist kell alkalmazni (a teljes napi dózis 900 mg) (lásd 5.2 pont). Minden májkárosodásban szenvedő betegnél megfelelő monitorozás javasolt (pl. májfunkciós paraméterek ellenőrzése) (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adagolást nem szükséges módosítani. Az Alecensa-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek. Azonban mivel az alektinib veséken keresztül történő eliminációja elhanyagolható, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adagolást nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont).

Idősek (≥ 65 év)

65 éves és idősebb betegekre vonatkozóan, az Alecensa biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy a dózis módosítása szükséges idős betegeknek (lásd 5.2 pont). 80 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Gyermekek és serdülők

Az Alecensa biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Extrém testtömeg (> 130 kg)

Noha az Alecensa-val végzett farmakokinetikai (PK) szimulációs adatok nem mutatnak extrém testtömeggel (>130 kg) rendelkező betegeknek alacsony expozíciót, az alektinib nagymértékben eloszlik, és az alektinibbel végzett klinikai vizsgálatokba bevont betegek testtömege 36,9–123 kg közötti tartományba esett. Nincsenek adatok 130 kg feletti testtömeggel rendelkező betegekre vonatkozóan.

Az alkalmazás módja

Az Alecensa-t szájon át kell alkalmazni. A kemény kapszulát egészben kell lenyelni. Tilos a kapszulákat felnyitni vagy feloldani! A kapszulákat étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

Az Alecensa-val végzett klinikai vizsgálatokban ILD/pneumonitis esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló pulmonalis tüneteket. Az Alecensa alkalmazását azonnal fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél ILD/pneumonitist diagnosztizálnak, és végleg abba kell hagyni, ha az ILD/pneumonitis egyéb lehetséges okát nem lehet megállapítani (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az Alecensa-val végzett pivotális klinikai vizsgálatok során a betegeknél előfordult a normálérték felső határát több mint 5-szörösen meghaladó glutamát-piruvát-transzaminázszint (GPT vagy ALAT) és glutamát-oxalacetát-transzaminázszint (GOT vagy ASAT) emelkedés, illetve a normálérték felső határát több mint 3-szorosan meghaladó bilirubinszint-emelkedés (lásd 4.8 pont). A legtöbb ilyen esemény a kezelés első 3 hónapjában fordult elő. Az Alecensa-val végzett pivotális klinikai vizsgálatokban három, olyan betegnél jelentettek 3-4-es fokozatú GPT/GOT (ALAT/ASAT) -szint-emelkedést, akiknek gyógyszer indukálta májkárosodása volt. Az Alecensa-val végzett klinikai vizsgálatokban egy betegnél az GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint normálértékének felső határát 3-szorosan vagy annál nagyobb mértékben meghaladó, és az összbilirubinszint normálérték felső határát 2-szeresen vagy annál nagyobb mértékben meghaladó egyidejű emelkedés fordult elő, normál alkalikus foszfatáz-szint mellett.

A májfunkciót, beleértve az GPT- (ALAT), GOT- (ASAT) és összbilirubinszintet a kezelés megkezdése előtt, és a kezelés első három hónapja alatt minden második héten ellenőrizni kell. Ezt követően időszakosan kell monitorozni, mivel események 3 hónap eltelte után is előfordulhatnak. Gyakrabban kell ellenőrizni azoknál a betegeknél, akiknél aminotranszferáz-szint és bilirubinszint-emelkedés alakul ki. Az Alecensa alkalmazását a mellékhatások súlyosságától függően fel kell függeszteni, és csökkentett dózissal újra kell kezdeni, vagy véglegesen le kell állítani a 2. táblázatban leírtaknak megfelelően (lásd 4.2 pont).

Súlyos myalgia és kreatin-foszfokináz-szint (CPK) emelkedés

Az Alecensa-val végzett pivotális klinikai vizsgálatokban myalgiát vagy musculoskeletális fájdalmat jelentettek, beleértve a 3-as súlyossági fokozatú eseményeket is (lásd 4.8 pont).

Az Alecensa-val végzett pivotális klinikai vizsgálatokban CPK-szint emelkedés fordult elő, beleértve a 3-as súlyossági fokozatú eseményeket is (lásd 4.8 pont). A ≥ 3 -as súlyossági fokozatú CPK-szint emelkedésig eltelt medián időtartam 15 nap volt a klinikai vizsgálatokban (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy jelentsenek minden, megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget. A CPK-szintet a kezelés első hónapjában kéthetente mérni kell, és a tünetekről beszámoló betegeknél, ahogy az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell. Tünetmentes bradycardia esetén nem szükséges az adagolást módosítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben a betegeknél tünetekkel járó bradycardiát vagy az életet veszélyeztető eseményeket tapasztalnak, értékelni kell az egyidejűleg alkalmazott, ismert bradycardiát okozó valamint a vérnyomást csökkentő

Bradycardia

Az Alecensa alkalmazása esetén tünetekkel járó bradycardia jelentkezhet (lásd 4.8 pont). A pulzusszámot és a vérnyomást, ahogy az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell. Tünetmentes bradycardia esetén nem szükséges az adagolást módosítani (lásd 4.2 pont). Amennyiben a betegeknél tünetekkel járó bradycardiát vagy az életet veszélyeztető eseményeket tapasztalnak, értékelni kell az egyidejűleg alkalmazott, ismert bradycardiát okozó valamint a vérnyomást csökkentő

gyógyszereket, és az Alecensa-kezelést a 2. táblázatban leírtaknak megfelelően módosítani kell (lásd 4.2 és 4.5 pont: P-gp-szubsztrátok és BCRP-szubsztrátok).

Hemolitikus anémia

Hemolitikus anémiát jelentettek az Alecensa-val kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Ha a hemoglobin-koncentráció 10 g/dl alatt van és hemolitikus anémia gyanúja merül fel, az Alecensa alkalmazását fel kell függeszteni és megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell kezdeményezni. Ha a hemolitikus anémia igazolódik, annak rendeződését követően az Alecensa alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni a 2. táblázatban leírtak szerint (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis perforáció

Gastrointestinalis perforáció eseteit jelentették az alektinibbel kezelt, fokozott kockázatnak kitett betegeknél (pl. diverticulitis az anamnézisben, a gyomor-bél traktusban kialakult metasztázisok, olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyeknél ismert a gastrointesztinális perforáció kockázata). Azoknál a betegeknél, akiknél gastrointesztinális perforáció alakul ki, meg kell fontolni az Alecensa-kezelés leállítását. A betegeket tájékoztatni kell a gastrointesztinális perforáció jeleiről és tüneteiről, és hogy ezek előfordulása esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

Fényérzékenység

Az Alecensa alkalmazása során napfényre való érzékenységet jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy az Alecensa-kezelés ideje alatt és a kezelés megszakítását követően még legalább 7 napig kerüljék a hosszantartó napozást. Továbbá a betegeket tájékoztatni kell, hogy használjanak széles spektrumú, ultraibolya A (UV-A)/ ultraibolya B (UV-B) szűrős naptejet és ajakbalzsamot (50-es vagy magasabb fényvédő faktor), amely segít megvédeni az esetleges napégéssel szemben.

Embryofoetalis toxicitás

Az Alecensa magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák. Fogamzóképes nőbetegeknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és az utolsó dózis Alecensa bevitelét követően még legalább 5 hétig (lásd 4.5, 4.6 és 5.3 pont). Azoknak a férfi betegeknél, akiknek fogamzóképes partnerük van, nagyon hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózis Alecensa bevitelét követően még legalább 3 hónapig (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Laktóz-intolerancia

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, veleszületett laktázelégtelenségben vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 48 mg nátriumot tartalmaz az ajánlott napi dózisában (1200 mg), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 2,4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az alektinibre

In vitro adatok alapján, mind az alektinib, mind az alektinib fő aktív metabolitja, az M4 metabolizmusát elsősorban a CYP3A4 enzim mediálja, és a teljes hepaticus metabolizmushoz a CYP3A 40–50%-kal járul hozzá. Az M4 hasonló *in vitro* potenciált és aktivitást mutatott az ALK-kal szemben.

CYP3A-induktorok

A 600 mg napi dózisban, több alkalommal, szájon át alkalmazott erős CYP3A- induktor rifampicin egyidejű alkalmazása egyszeri dózis 600 mg orális adagolású alektinibbel, az alektinib C_{max} - és AUC_{inf} -értéket sorrendben 51%-kal, illetve 73%-kal csökkentette, és az M4 C_{max} - és AUC_{inf} -értéket sorrendben 2,20-szorosára, illetve 1,79-szorosára növelte. Az alektinib és az M4 együttes expozíciójára gyakorolt hatás enyhe volt. A C_{max} - és AUC_{inf} -értéket sorrendben 4%-kal, illetve 18%-kal csökkentette. Az alektinib és az M4 együttes expozíciójára kifejtett hatás alapján az Alecensa CYP3A-induktorokkal történő együttes alkalmazásakor nem szükséges az adagolás módosítása. Megfelelő monitorozás javasolt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A-induktor-kezelésben részesülnek (a teljesség igénye nélkül beleértve a karbamazepint, fenobarbitált, fenitoint, rifabutint, rifampicint, közönséges orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*]).

CYP3A-inhibitorok

A napi kétszer, 400 mg dózisban, több alkalommal, szájon át alkalmazott erős CYP3A-inhibitor pozakonazol egyidejű alkalmazása egyszeri dózis 300 mg orális adagolású alektinibbel növelte az alektinib expozícióját, a C_{max} - és az AUC_{inf} -értéket sorrendben 1,18-szorosára, illetve 1,75-szorosára növelte, és az M4 C_{max} - ,illetve AUC_{inf} - értéket sorrendben 71%-kal, illetve 25%-kal csökkentette. Az alektinib és az M4 együttes expozíciójára gyakorolt hatás enyhe volt; a C_{max} értékét 7%-kal csökkentette, és az AUC_{inf} értékét 1,36-szorosára növelte. Az alektinib és az M4 együttes expozíciójára kifejtett hatás alapján az Alecensa CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásakor nem szükséges az adagolás módosítása. Megfelelő monitorozás javasolt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A-inhibitor-kezelésben részesülnek (a teljesség igénye nélkül beleértve a ritonavirt, szakvinavirt, telitromicint, ketokonazolt, itraconazolt, vorikonazolt, pozakonazolt, nefazodont, grépfrútot vagy sevillei narancsot).

A gyomor pH-értékét növelő gyógyszerek

A több alkalommal, naponta egyszer 40 mg dózisban alkalmazott ezomeprazol (protonpumpa-gátló) nem mutatott klinikailag releváns hatást az alektinib és az M4 együttes expozíciójára. Ezért az Alecensa protonpumpa-gátlókkal vagy a gyomor pH-t növelő egyéb gyógyszerekkel (pl. H₂-receptor blokkolókkal vagy antacidokkal) történő együttes alkalmazása esetén nem szükséges az adagolás módosítása.

Transzporterek hatása az alektinib diszpozíciójára

Az M4 a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. Az alektinib gátolja a P-gp-t, tehát a P-gp-gátlókkal történő együttes alkalmazás várhatóan nem gyakorol jelentős hatást az M4-expozícióra.

Az alektinib hatása más gyógyszerekre

CYP-szubsztrátok

In vitro az alektinib és az M4 gyenge, időfüggő CYP3A4-gátlást mutat, illetve az alektinib klinikai koncentrációban gyenge CYP3A4- és CYP2B6-indukciós potenciált mutat.

Az alektinib 600 mg-os, többszöri dózisa nem volt hatással a midazolám- (2 mg) expozícióra, ami érzékeny CYP3A-szubsztrát. Ennek megfelelően együttadás esetén a CYP3A-szubsztrátok adagolását nem szükséges módosítani. A CYP2B6 és PXR (pregnán X receptor) által szabályozott enzimekre kifejtett indukciós hatás kockázata nem zárható ki teljesen, eltekintve a CYP3A4-től. Az egyidejűleg alkalmazott orális fogamzásgátlók hatékonysága csökkenhet.

P-gp-szubsztrátok

In vitro az alektinib és fő metabolitja, az M4, az efflux-transzporter P-gp inhibitora. Ezért az alektinib és az M4 potenciálisan növelheti az együttesen alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Megfelelő monitorozás javasolt, ha az alektinibet P-gp-szubsztrátokkal (pl. digoxin, dabigatrán etexilát, topotekán, sziirolimus, everolimus, nilotinib és lapatinib) együtt alkalmazzák.

Emlőrákrezisztencia-fehérje- (BCRP) szubsztrátok

In vitro az alektinib és az M4 az efflux-transzporter emlőrákrezisztencia-fehérje (Breast Cancer Resistance Protein/BCRP) inhibitora. Ezért az alektinib és az M4 potenciálisan növelheti az együttesen alkalmazott BCRP- szubsztrátok plazmakoncentrációját. Megfelelő monitorozás javasolt, ha az alektinibet BCRP-szubsztrátokkal (pl. metotrexát, mitoxantron, topotekán és lapatinib) együtt alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy kerüljék a terhességet az Alecensa-kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Fogamzásgátlás nőbetegeknél

Alecensa-kezelésben részesülő, fogamzóképes korban lévő nőknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és még legalább 5 hétig az utolsó dózis Alecensa bevitelét követően (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Fogamzásgátlás férfi betegeknél

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek fogamzóképes partnerük van, nagyon hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózis Alecensa bevitelét követően még legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Az alektinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az alektinib hatásmechanizmusa alapján magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az Alecensa-kezelés ideje alatt, vagy az utolsó dózis Alecensa bevitelét követő 5 héten belül teherbeeső fogamzóképes nőbetegeknek fel kell venniük a kapcsolatot a kezelőorvosukkal, és a betegeket tájékoztatni kell az esetleges magzati károsodásról.

Ha a férfi beteg partnere teherbe esik miközben a férfi beteg Alecensa-t szed vagy az Alecensa utolsó dózisát követő 3 hónapon belül, a férfi betegnek a kezelőorvosához kell fordulnia, és a partnerrel együtt orvosi tanácsot kell kérnie az aneugén potenciál miatti lehetséges magzati károsodás miatt (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alektinib és/vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az anyákat figyelmeztetni kell, hogy az Alecensa-kezelés ideje alatt nem ajánlott a szoptatás.

Termékenység

Nem végeztek állatkísérleteket az alektinib termékenységre kifejtett hatásának értékelésére. Az általános toxikológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a férfi és női nemi szervekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alecensa kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Körültekintően kell eljárni a gépjárművek vezetése és a gépek kezelése során, mivel az Alecensa szedése alatt bradycardia tünetei (pl. ájulás, szédülés, alacsony vérnyomás) vagy látászavarok jelentkezhetnek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban ismertetett adatok 533, reszekált vagy előrehaladott ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő, Alecensa-kezelésben részesült beteg adatait mutatják be. Ezek a betegek az Alecensa-t az ajánlott napi kétszer 600 mg-os dózisban kapták a reszekált NSCLC adjuváns kezelésére (BO40336, ALINA) vagy az előrehaladott NSCLC kezelésére (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673) végzett pivotális klinikai vizsgálatokban. A klinikai vizsgálatokban résztvevőkkel kapcsolatos további információkat lásd az 5.1 pontban.

A BO40336 (ALINA; N=128) vizsgálatban az Alecensa-kezelés medián időtartama 23,9 hónap volt. A BO28984 (ALEX, N=152) klinikai vizsgálatban az Alecensa-expozíció medián időtartama 28,1 hónap volt. A II. fázisú klinikai vizsgálatokban (NP28761, NP28673, n=253) az Alecensa-expozíció medián időtartama 11,2 hónap volt.

A leggyakoribb gyógyszer okozta mellékhatás ($\geq 20\%$) a székrekedés, az izomfájdalom, az oedema, az anaemia, a bőrkiütés, az emelkedett bilirubinszint, az emelkedett GPT- (ALAT) és az emelkedett GOT- (ASAT) szint volt.

A gyógyszer mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat a klinikai vizsgálatokban (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) Alecensa-val kezelt betegeknél jelentkező gyógyszer mellékhatásokat sorolja fel.

A 3. táblázat a gyógyszer mellékhatásokat szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva tartalmazza, az alábbi kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). A mellékhatások szervrendszerenként csökkenő gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek megadásra. Ugyanazon gyakorisági és súlyossági csoportosításon belül a nemkívánatos hatásokat csökkenő súlyossági sorrendben mutatjuk be.

3. táblázat – Az Alecensa-val végzett klinikai vizsgálatokban (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533) jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer Gyógyszer mellékhatások (MedDRA)	Alecensa N=533	
	Gyakorisági kategória (minden fokozat)	Gyakorisági kategória (3-4-es fokozat)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia ¹⁾	Nagyon gyakori	Gyakori
Haemolytikus anaemia ²⁾	Gyakori	-*
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Érzékszavar ³⁾	Gyakori	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Látászavar ⁴⁾	Gyakori	-*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Bradycardia ⁵⁾	Nagyon gyakori	-*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Intersticiális tüdőbetegség / Pneumonitis	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hasmenés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nem gyakori

Szervrendszer Gyógyszermellékhatások (MedDRA)	Alecensa N=533	
	Gyakorisági kategória (minden fokozat)	Gyakorisági kategória (3-4-es fokozat)
Hányinger	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Szájnyálkahártya-gyulladás ⁶⁾	Gyakori	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Emelkedett GOT-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
Emelkedett GPT-szint	Nagyon gyakori	Gyakori
Emelkedett bilirubinszint ⁷⁾	Nagyon gyakori	Gyakori
Emelkedett alkalikus foszfatáz	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Gyógyszerindukálta májkárosodás ⁸⁾	Nem gyakori	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrkiütés ⁹⁾	Nagyon gyakori	Gyakori
Fényérzékenység	Gyakori	Nem gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Izomfájdalom ¹⁰⁾	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben	Nagyon gyakori	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Akut vesekárosodás	Nem gyakori	Nem gyakori**
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nem gyakori**
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Ödéma ¹¹⁾	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Testtömeg-növekedés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hyperuricaemia ¹²⁾	Gyakori	-*

* 3-4-es súlyossági fokozatú gyógyszermellékhatást nem figyeltek meg.

** beleértve egy 5-ös súlyossági fokozatú eseményt (előrehaladott NSCLC körülmények között megfigyelt).

¹⁾ beleértve az anémia, csökkent hemoglobinszint és a normokrómi normocytás anaemia eseteit.

²⁾ a BO40336 vizsgálatban (N=128) jelentett esetek.

³⁾ beleértve az ízérzés zavarával, az ízérzés csökkenésével és ízlelési zavarokkal járó eseteket.

⁴⁾ beleértve a homályos látás, látásromlás, üvegtesti homályok, csökkent látásélesség, asthenopia, kettős látás, photophobia és photopsia eseteit.

⁵⁾ beleértve a bradycardia és a sinus bradycardia eseteit.

⁶⁾ beleértve a stomatitis és a szájkefélyesedés eseteit.

⁷⁾ beleértve a vér emelkedett bilirubinszint, a hyperbilirubinémia, az emelkedett konjugált bilirubinszint és az emelkedett nemkonjugált bilirubinszint eseteit.

⁸⁾ beleértve két beteget, akinél MedDRA rendszer szerinti, gyógyszer indukálta májkárosodást jelentettek és egy beteget, akinél 4-es fokozatú GOT- és GPT-szintemelkedést jelentettek, és májbiopsziával gyógyszer indukálta májkárosodást dokumentáltak.

⁹⁾ beleértve a bőrkiütés, a maculopapularis bőrkiütés, a dermatitis acneiformis, az erythema, a generalizált bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a viszkető bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés és az erythemás bőrkiütés eseteit.

¹⁰⁾ beleértve az izomfájdalom, a musculoskeletalis fájdalom és az arthralgia eseteit.

¹¹⁾ beleértve a perifériás ödéma, az ödéma, a generalizált ödéma, a szemhéj ödéma, a periorbitális ödéma, az arcödéma, a lokalizált ödéma, a perifériás duzzanat, az arcduzzanat, az ajakduzzanat, a duzzanat, az ízületi duzzanat és a szemhéjduzzanat eseteit.

¹²⁾ beleértve a hyperuricaemia és a vérhúgsavszint emelkedésének eseteit.

Kiválasztott gyógyszer mellékhatások leírása

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

A klinikai vizsgálatok során az Alecensa-val kezelt betegek 1,3%-ánál fordult elő ILD/tüdőgyulladás, ezen esetek 0,4%-a volt 3-as fokozatú, és a betegek 0,9%-ánál fordult elő a kezelés megszakítása ILD/tüdőgyulladás miatt. A III. fázisú BO28984 klinikai vizsgálatban az Alecensa-kezelésben részesülő betegeknél 3-as és 4-es fokozatú ILD/pneumonist nem figyeltek meg, szemben a krizotinibbel kezelt betegeknél tapasztalt 2,0%-kal. Végzetes kimenetelű ILD esetet egyik klinikai vizsgálatban sem észleltek. A betegeknél ellenőrizni kell a pneumonitisre utaló pulmonalis tüneteket (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hepatotoxicitás

A klinikai vizsgálatok során három betegnél dokumentáltak gyógyszerindukálta májkárosodást (köztük két betegnél gyógyszerindukálta májkárosodást, egy betegnél pedig 4-es fokozatú GOT- (ASAT) és GPT- (ALAT) szintemelkedést jelentettek és májbiopsziával gyógyszerindukálta májkárosodást dokumentáltak). A klinikai vizsgálatokban az Alecensa-val kezelt betegeknél jelentett mellékhatások közé tartozott az emelkedett GOT- (ASAT) és GPT- (ALAT)-szint (22,7%, illetve 20,1%). Ezeknek az eseteknek a többsége 1-es és 2-es fokozatú volt, ≥ 3 -as fokozatú eseményről a betegek 3,0%-ánál számoltak be emelkedett GOT-, és 3,2%-ánál emelkedett GPT-szint esetén. Ezek az események általában a kezelés első három hónapja alatt fordultak elő, rendszerint átmeneti jellegűek voltak és az Alecensa-kezelés ideiglenes felfüggesztése (a betegek 2,3%-ánál, illetve 3,6%-ánál jelentették) vagy dóziscsökkentés (a betegek 1,7%-ánál, illetve 1,5%-ánál jelentették) után rendeződtek. A betegek 1,1%-a, illetve 1,3%-a hagyta abba végleg az Alecensa-kezelést a GOT- (ASAT) szint, illetve a GPT- (ALAT) szint emelkedése következtében. A III. fázisú BO28984 klinikai vizsgálatban 3-as vagy 4-es fokozatú GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szintemelkedést az Alecensa-kezelésben részesülő betegek 5%-ánál figyeltek meg, szemben a krizotinib-kezelésben részesülő betegeknél, ahol 16% (GPT [ALAT]) és 11% (GPT [ALAT]) volt ez az érték sorrendben.

A klinikai vizsgálatokban a mellékhatásként jelentkező bilirubinszint-emelkedést az Alecensa-val kezelt betegek 25,1%-ánál jelentették. Az esetek többsége 1-es és 2-es fokozatú volt, míg ≥ 3 -as fokozatú eseményről a betegek 3,4%-ánál számoltak be. Az események rendszerint a kezelés első 3 hónapja alatt fordultak elő, általában átmeneti jellegűek voltak, és a többségük az Alecensa dózismódosítása után megoldódott. A betegek 7,7%-ánál a bilirubinszint emelkedés dózismódosításhoz, és a betegek 1,5%-ánál a bilirubinszint emelkedése az Alecensa-kezelés leállításához vezetett. A III. fázisú BO28984 klinikai vizsgálatban 3-as vagy 4-es fokozatú bilirubinszint-emelkedés az Alecensa-kezelésben részesülő betegek 3,9%-ánál fordult elő, szemben a krizotinib-kezelésben részesülő csoportban, ahol ilyen esemény nem fordult elő.

Az Alecensa-val végzett klinikai vizsgálatokban egy betegnél (0,2%) az GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint normálértékének felső határát 3-szorosan vagy annál nagyobb mértékben meghaladó és az összbilirubinszint normálértékének felső határát 2-szeresen vagy annál nagyobb mértékben meghaladó, egyidejű emelkedés fordult elő, normál alkalikus-foszfatáz-szint mellett.

A betegeknél monitorozni kell a májfunkciót, beleértve az GPT- (ALAT), GOT- (ASAT) és az összbilirubinszintet a 4.4 pontban leírtak szerint, és a 4.2 pontban javasoltak szerint kell eljárni.

Bradycardia

Az Alecensa-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban 1-es és 2-es fokozatú bradycardiáról (11,1%) számoltak be. Nem fordult elő ≥ 3 -as fokozatú esemény. Az Alecensa-val kezelt 521 beteg közül, akiknél sorozatos EKG-vizsgálati eredmények rendelkezésre álltak, 102 beteg (19,6%) pulzusszáma a dózis beadását követően 50 szívverés/perc alatti volt. A III. fázisú BO28984 klinikai vizsgálatban az Alecensa-val kezelt betegek 15%-ánál figyeltek meg a beadás után 50 szívverés/perc alatti pulzusszámot, míg a krizotinibbel kezelt betegek 21%-ánál. Azokat a betegeket, akiknél tünetekkel járó bradycardia alakul ki, a 4.2 és 4.4 pontban javasoltak szerint kell kezelni. Nem fordult elő olyan bradycardia esemény, amely az Alecensa-kezelés leállításához vezetett.

Súlyos izomfájdalom és CPK-szintemelkedés

Alecensa-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban myalgias eseményt (34,9%), ezen belül izomfájdalmat (24,0%), arthralgiát (16,1%) és musculoskeletalis fájdalmat (0,9%) jelentettek. Az események többsége 1-es és 2-es fokozatú volt, öt betegnél (0,9%) jelentettek 3-as fokozatú eseményt. Az Alecensa-kezelés dózisát az említett nemkívánatos események miatt kilenc betegnél (1,7%) kellett módosítani, és nem fordult elő olyan myalgias esemény, amely az Alecensa-kezelés leállításához vezetett volna. Az Alecensa-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban 491 beteg közül, akik CPK-szintjére vonatkozó laboratóriumi adatok rendelkezésre álltak, 55,6%-ánál fordult elő CPK-szint emelkedés. A legalább 3-as fokozatú CPK-szintemelkedés előfordulása 5,5% volt. A 3-as vagy magasabb fokozatú CPK-szintemelkedésig eltelt medián időtartam 15 nap volt a klinikai vizsgálatokban. CPK-szint-emelkedés miatt a betegek 5,3%-ánál fordult elő dózismódosítás, CPK-szint emelkedés miatti Alecensa-kezelés leállítás nem fordult elő. A BO28984 klinikai vizsgálatban súlyos ízületi fájdalmat jelentettek egy betegnél (0,7%) az alektinib-karban és két betegnél (1,3%) a krizotinib-karban. A $CPK \geq 3$. fokú emelkedését az Alecensa-t kapó betegek 3,9%-ánál és a krizotinibet kapó betegek 3,3%-ánál jelentették.

Hemolitikus anémia

Haemolyticus anaemiát az Alecensa-val kezelt betegek 3,1%-ánál figyeltek meg a klinikai vizsgálatok során. Ezek az esetek 1-es vagy 2-es fokozatúak (nem súlyosak) voltak, és nem vezettek a kezelés megszakításához (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gastrointestinalis hatások

A leggyakrabban jelentett gastrointesztinális tünetek a székrekedés (38,6%), a hányinger (17,4%), a hasmenés (17,4%) és a hányás (12,0%) voltak. Ezeknek az eseményeknek a többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt; 3-as fokozatú eseményt hasmenésre (0,9%), hányingerre (0,4%), hányásra (0,2%) és székrekedésre (0,4%) vonatkozóan jelentettek. Ezek az események nem vezettek az Alecensa-kezelés leállításához. A klinikai vizsgálatokban a székrekedés, hányinger, hasmenés és/vagy hányás jelentkezéséig eltelt idő medián értéke 21 nap volt. Az események gyakorisága a kezelés első hónapja után csökkent. A BO28984-es III. fázisú klinikai vizsgálatban hányinger, hasmenés és székrekedés 3. és 4. fokozatú eseményeiről egy-egy beteg (0,7%) esetében számoltak be az alektinib-karban, míg a krizotinib-karban 3,3% volt a hányinger, 2,0% a hasmenés és 3,3% a hányás 3. és 4. fokozatú eseményeinek előfordulása.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a beteget gondosan meg kell figyelni, és általános szupportív kezelésben kell részesíteni. Az Alecensa túladagolásnak nincs specifikus ellenszere.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Proteinkináz-inhibitorok; ATC-kód: L01ED03.

Hatásmechanizmus

Az alektinib egy rendkívül szelektív és potens ALK- és transzfecció alatti átrendeződés (RET) tirozinkináz-gátló. Preklinikai vizsgálatokban az ALK tirozinkináz-aktivitásának gátlása a kapcsolódó jelátviteli útvonalak, többek között a jelátvivő és aktivátor transzkripció 3 (signal transducer and activator transcription 3/STAT 3) és a foszfoinozid 3-kináz (PI3K)/ proteinkináz B (AKT) blokkolásához és a daganatsejt-pusztulás (apoptózis) indukcióhoz vezetett.

Az alektinib *in vitro* és *in vivo* aktivitást mutatott az ALK enzim mutációival, köztük a krizotinib rezisztenciáért felelős mutációkkal szemben. Az alektinib fő metabolitja (M4) hasonló *in vitro* hatékonyságot és aktivitást mutatott.

Preklinikai adatok alapján az alektinib nem szubsztártja sem a P-gp-nek, sem a BCRP-nek (mindkettő a vér-agy-gáton előforduló efflux transzporter), ezért képes a központi idegrendszerbe bejutni, és ott bentmaradni.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Reszekált ALK-pozitív NSCLC adjuváns kezelése

Az Alecensa hatásosságát az ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek teljes tumorreszekciót követő adjuváns kezelésében egy nemzetközi, randomizált, III. fázisú, nyílt klinikai vizsgálatban (BO40336; ALINA) állapították meg. A vizsgálatra alkalmas betegeknek a Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC, Nemzetközi Rákellenes Unió/Amerikai Rákellenes Közös Bizottság) 7. kiadása szerinti IB (≥ 4 cm-es daganat) – IIIA stádiumú NSCLC-vel kellett rendelkezniük, és az ALK-pozitív betegséget helyileg végzett, CE-jelzéssel ellátott ALK-tesztel vagy központilag végzett Ventana ALK (D5F3) immunhisztokémiai (IHC) vizsgálattal kellett meghatározni.

Az alábbi kiválasztási kritériumok meghatározzák azokat a nagy kiújulási kockázattal rendelkező betegeket, akiknél fennáll a terápiás indikáció, és akik az UICC/AJCC 7. kiadású stádiumbeosztási rendszere szerinti IB (≥ 4 cm-es daganat) – IIIA stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegpopulációt tükrözik:

A daganat mérete ≥ 4 cm; vagy bármilyen méretű daganat, amelyhez N1 vagy N2 státusz társul; vagy a mellkasi struktúrákat érintő invazív daganatok (közvetlenül a mellhártya parietális részébe, a mellkasfalba, a rekeszizomba, a rekeszidegbe [nervus phrenicus], a mellhártya mediastinalis részébe, a parietális pericardiumba, a mediastinumba, a szívbe, a nagyerekbe, a légcsőbe, a visszatérő gégeidegbe [nervus laryngeus recurrens], a nyelőcsőbe, a csigolyatestbe, a carinába hatolnak); vagy a főhörgőt a carinától < 2 cm-re distalisan, de a carina érintettsége nélkül érintő daganatok; vagy az egész tüdő atelectasiájával vagy obstruktív pneumonitisszel járó daganatok; vagy a primer daganattal azonos lebenyben vagy más ipsilaterális lebenyben lévő daganatok különálló nodulusokkal.

A vizsgálat nem terjedt ki azokra a betegekre, akik N2 státuszúak voltak, és a daganat a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a légcsövet, a nervus laryngeus recurrenst, a nyelőcsövet, a csigolyatestet, a carinát is érintette, vagy akiknél különálló tumornodulus(ok) volt(ak) egy másik ipsilaterális lebenyben.

A betegek 1:1 arányú randomizálás után, a tumor reszekcióját követően Alecensa-kezelést vagy platinalapú kemoterápiát kaptak. A randomizálást rassz (ázsiai és nem ázsiai) és a betegség stádiuma (IB, II és IIIA) szerint rétegezték. Az Alecensa-t a javasolt, naponta kétszer 600 mg-os, szájon át szedendő dózisban alkalmazták összesen 2 évig, vagy a betegség kiújulásáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig. A platina alapú kemoterápiát intravénásan alkalmazták 4 cikluson keresztül, minden ciklus 21 napig tartott, az alábbi sémák egyike szerint:

Ciszplatin 75 mg/m² az 1. napon, plusz vinorelbin 25 mg/m² az 1. és 8. napon
Ciszplatin 75 mg/m² az 1. napon, plusz gemcitabin 1250 mg/m² az 1. és 8. napon

Ciszpaltin 75 mg/m² az 1. napon, plusz pemetrexed 500 mg/m² az 1. napon

A ciszpaltin alapú kezeléssel szembeni intolerancia esetén a fenti kombinációkban ciszpaltin helyett karboplatinat adtak a szabad karboplatin plazma-idő-görbe alatti terület (AUC) 5 mg/ml/perc vagy AUC 6 mg/ml/perc dózisban.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt betegségmentes túlélés (DFS) volt. A DFS-t a randomizálástól az alábbiak bármelyikének bekövetkeztéig eltelt időként határozták meg: a betegség első dokumentált kiújulása, új elsődleges NSCLC vagy bármilyen okból bekövetkező halál, attól függően, hogy melyik következett be előbb. A másodlagos és feltáró hatásossági végpontok a teljes túlélés (OS) és a központi idegrendszeri kiújulásig vagy a halálig eltelt idő (CNS-DFS) voltak.

Összesen 257 beteget vontak be a vizsgálatba. 130 beteget randomizáltak az Alecensa-karba, 127 beteget pedig a kemoterápiás karba. A medián életkor 56 év volt (tartomány: 26 és 87 között), és 24%-uk volt ≥ 65 éves, 52%-uk nő, 56%-uk ázsiai, 60%-uk soha nem dohányzott, 53%-uk ECOG PS-értéke 0 volt; a betegek 10%-ának IB stádiumú, 36%-uknak II. stádiumú, 54%-uknak pedig IIIA stádiumú volt a betegsége.

Az ALINA vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az Alecensa-val kezelt betegeknek a DFS tekintetében a kemoterápiával kezelt betegekhez képest a II–IIIA stádiumú és az IB (≥ 4 cm) – IIIA stádiumú (ITT) betegpopulációban. A DFS-elemzés idején az OS-adatok még éretlenek voltak, és összességében a betegek 2,3%-a halálozott el. A túlélés utánkövetésének medián időtartama 27,8 hónap volt az Alecensa-karon és 28,4 hónap a kemoterápiás karon.

A DFS hatásossági eredményeket a 4. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

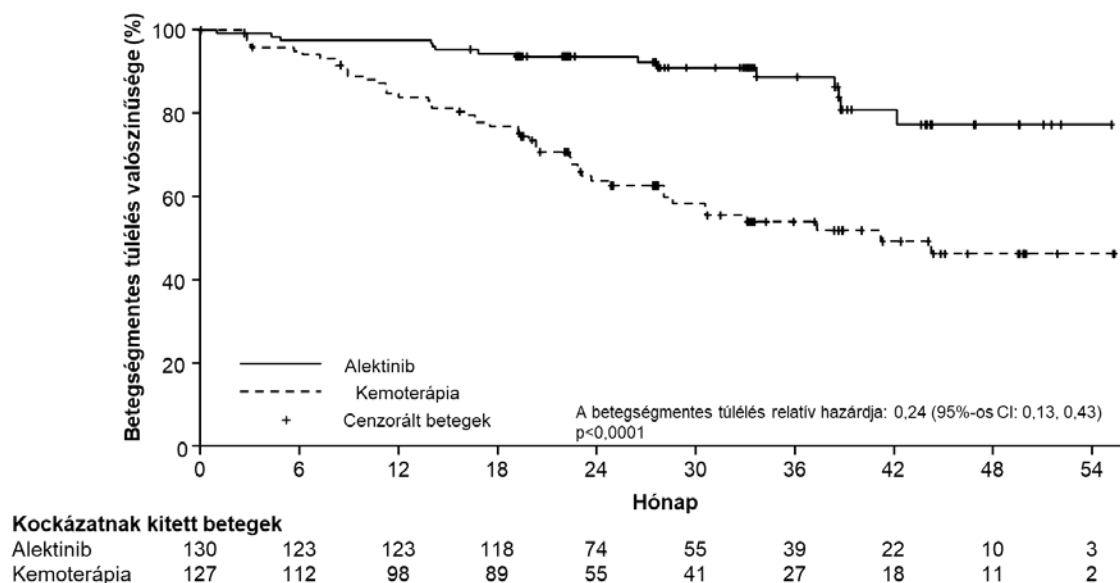
4. táblázat: A vizsgáló által értékelt DFS-eredmények az ALINA vizsgálatban

Hatásossági paraméter	II–IIIA stádium		ITT populáció	
	Alecensa N=116	Kemoterápia N=115	Alecensa N=130	Kemoterápia N=127
DFS-események száma (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Medián DFS, hónap (95%-os CI)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8; NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28,5; NE)
Rétegzett HR (95%-os CI)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
p-érték (log-rang)*	<0,0001		<0,0001	

DFS=betegségmentes túlélés; ITT=kezelésbe bevont; CI=konfidenciaintervallum; NE=nem becsülhető; HR=relatív hazard

*Rassz szerinti rétegzés II–IIIA stádium esetén, rassz és stádium szerinti rétegzés IB–IIIA stádium esetén.

1. ábra: A vizsgáló által értékelt DFS Kaplan–Meier-görbéje az ITT-populációban



Előrehaladott, ALK-pozitív NSCLC kezelése

Korábban kezelésben nem részesült betegek

Az Alecensa biztonságosságát és hatásosságát egy globális, randomizált, III. fázisú, nyílt klinikai vizsgálatban (BO28984, ALEX) tanulmányozták korábban kezelésben nem részesült, ALK-pozitív NSCLC-betegeknél. A vizsgálatba történő randomizálás előtt minden beteg szövetmintáját az ALK-proteinexpresszió-pozitivitás tekintetében Ventana anti-ALK (D5F3) immunhisztokémiai eljárással kellett központilag tesztelni.

Összesen 303 beteget vontak be a III. fázisú vizsgálatba, 151 beteget a krizotinib-karra, 152 beteget az Alecensa-karra randomizáltak, az Alecensa-karon a betegek az ajánlott - naponta kétszer 600 mg orálisan - dózisban részesültek.

Az ECOG PS- (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport szerinti teljesítményszám) pontszám (0/1 versus 2), az etnikai hovatartozás (ázsiai versus nem ázsiai) és a kiinduláskor észlelt központi idegrendszeri (CNS) metasztázis voltak a randomizáció stratifikációs faktorai. A vizsgálat elsődleges végpontja az Alecensa szuperioritásának igazolása volt a krizotinibbel szemben a progressziómentes túlélés (PFS, Progression-Free Survival) alapján, amelyet a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 verzió (a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok 1.1 verzió) szerint a vizsgáló értékelt. A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők az Alecensa-karon: életkor medián értéke 58 év (54 év a krizotinib-karon), 55% nő (58% a krizotinib-karon), 55% nem ázsiai (54% a krizotinib-karon), 61% kórtörténetében nem szerepelt a dohányzás (65% a krizotinib-karon), 93% ECOG PFS pontszám 0 vagy 1 (93% a krizotinib-karon), 97%-nak IV. stádiumú betegsége volt (96% a krizotinib-karon), 90%-nak a hisztológia adenokarcinómát igazolt (94% a krizotinib-karon), kiinduláskor a betegek 40%-ának CNS metasztázisa volt (38% a krizotinib-karon) és 17% előzetesen CNS besugárzásban részesült (14% a krizotinib-karon).

A vizsgálat elsődleges végpontja teljesült az elsődleges elemzéskor, a vizsgáló által értékelt PFS statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A hatásossági adatok összefoglalása az 5. táblázatban, illetve a vizsgáló által értékelt PFS Kaplan–Meier-görbéje a 2. ábrán látható.

5. táblázat: A BO28984 (ALEX) vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

	Krizotinib N=151	Alecensa N=152
A követés medián időtartama (hónap)	17,6 (tartomány 0,3–27,0)	18,6 (tartomány 0,5–29,0)
Elsődleges hatásossági paraméterek		
PFS (INV)		
Eseményt mutató betegek száma n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Medián időtartam (hónap)	11,1	NE
[95%-os CI]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
Relatív hazard	0,47	
[95%-os CI]	[0,34; 0,65]	
Stratifikált log-rank P-érték	p < 0,0001	
Másodlagos hatásossági paraméterek		
PFS (IRC)*		
Eseményt mutató betegek száma n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Medián időtartam (hónap)	10,4	25,7
[95%-os CI]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
Relatív hazard	0,50	
[95%-os CI]	[0,36; 0,70]	
Stratifikált log-rank P-érték	p < 0,0001	
CNS progresszióig eltelt idő (IRC)*, **		
Eseményt mutató betegek száma n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Ok-specifikus Relatív hazard	0,16	
[95%-os CI]	[0,10; 0,28]	
Stratifikált log-rank P-érték	p < 0,0001	
A CNS-progresszió 12 hónapos kumulatív incidenciája (IRC)		
[95%-os CI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, ***		
Válaszadók n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95%-os CI]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
Teljes túlélés*		
Eseményt mutató betegek száma n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Medián időtartam (hónap)	NE	NE
[95%-os CI]	[NE; NE]	[NE; NE]
Relatív hazard	0,76	
[95%-os CI]	[0,48; 1,20]	
A válasz időtartama (INV)		
Medián időtartam (hónap)	N=114 11,1	N=126 NE
[95%-os CI]	[7,9; 13,0]	[NE; NE]
CNS-ORR a vizsgálatba történő bevonáskor mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegekre vonatkozóan		
CNS válaszadók n (%)	N=22 11 (50,0%)	N=21 17 (81,0%)
[95%-os CI]	[28,2; 71,8]	[58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR medián időtartam (hónap)	5,5	17,3

	Krizotinib N=151	Alecensa N=152
[95%-os CI]	[2,1; 17,3]	[14,8; NE]
CNS-ORR a vizsgálatba történő bevonáskor mérhető és nem mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegekre vonatkozóan (IRC)	N=58	N=64
CNS válaszadók n (%) [95%-os CI]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR medián időtartam (hónap) [95%-os CI]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

* A kulcsfontosságú másodlagos végpontok a hierarchikus tesztelés részei

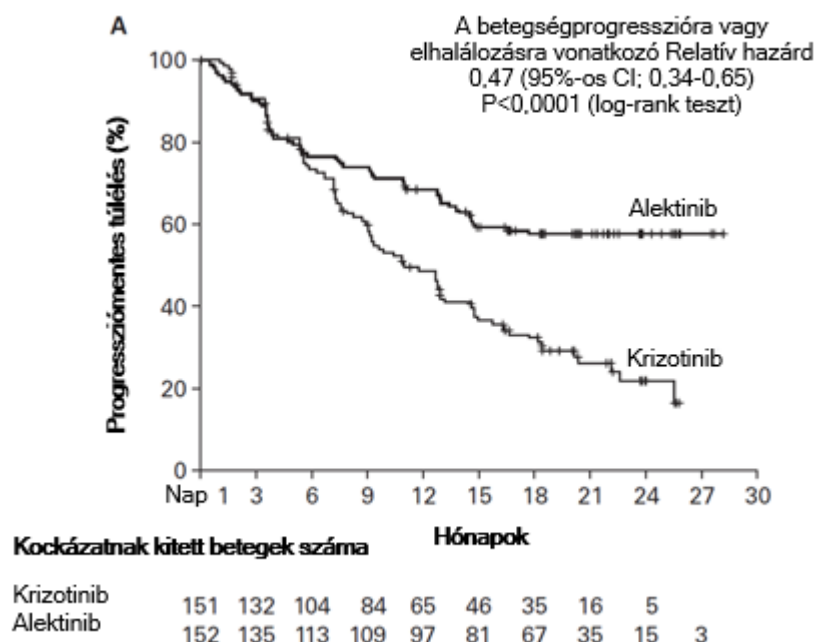
** A CNS-progresszió versengő kockázatelemzése; ahol az egymással versengő események a szisztémás progresszió és az elhalálozás

*** 2 beteg a krizotinib-karon és 6 beteg az alektinib-karon adott teljes választ

CI = konfidenciaintervallum, CNS (central nervous system) = központi idegrendszer, CR (complete response) = teljes válasz, DOR (duration of response) = terápiás válasz időtartama, HR = relatív hazard, IRC (Independent Review Committee) = Független Értékelő Bizottság, INV (investigator) = vizsgáló, NE (not estimable) = nem becsülhető, ORR (objective response rate) = objektív válaszarány, PFS (progression free survival) = progressziómentes túlélés

A PFS (progressziómentes túlélés) előnye megegyezett a kiinduláskor CNS metasztázissal rendelkezők [relatív hazard (HR) = 0,40, 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 0,25–0,64, az Alecensa-ra vonatkozó medián PFS = nem becsülhető (NE), 95%-os CI: 9,2–NE (nem becsülhető), a krizotinibre vonatkozó medián PFS = 7,4 hónap, 95%-os CI: 6,6–9,6] és a kiinduláskor CNS metasztázissal nem rendelkezők [HR = 0,51, 95%-os CI: 0,33–0,80, az Alecensa-ra vonatkozó medián PFS = NE (nem becsülhető), 95%-os CI: NE; NE (nem becsülhető), a krizotinibre vonatkozó medián PFS = 14,8 hónap, 95%-os CI: 10,8–20,3] csoportjaiban, amely az Alecensa krizotinibbel szembeni előnyét mutatja mindkét alcsoportban.

2. ábra: A vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a BO28984 (ALEX) klinikai vizsgálatra vonatkozóan



Korábban már krizotinibbel kezelt betegek

Az Alecensa biztonságosságát és hatásosságát két I/II. fázisú klinikai vizsgálatban (NP28673 és NP28761) tanulmányozták olyan ALK-pozitív NSCLC-betegeknél, akiket korábban már krizotinibbel kezeltek.

NP28673

Az NP28673 vizsgálat I/II. fázisú, egykaros, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet olyan ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegekkel végeztek, akiknek az állapota a korábbi krizotinib-kezelés mellett súlyosbodott. A betegek a krizotinib-kezelésen kívül korábban kemoterápiás kezelésben is részesülhettek. A vizsgálat II. fázisába összesen 138 beteget vontak be, akik orálisan szedtek Alecensa-t az ajánlott, napi kétszeri 600 mg-os dózisban.

Az elsődleges végpont az Alecensa hatásosságának megítélésére az objektív válaszarány értékelése volt (Objective Response Rate, ORR), melyet a központi független értékelő bizottság (Central Independent Review Committee, IRC), a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok RECIST 1.1 verziója szerint végzett a teljes populációra vonatkozóan (függetlenül attól, hogy részesültek-e korábban citotoxikus kemoterápiás kezelésekből vagy sem). Az összetett elsődleges végpont az ORR központi IRC által, a RECIST 1.1 kritériumok segítségével történő értékelése volt, olyan betegeknek, akik korábban citotoxikus kemoterápiás kezelésekből részesültek. Akkor tekintették statisztikailag szignifikánsnak az eredményt, ha a becsült ORR alsó konfidenciahatára meghaladja az előre meghatározott, 35%-os küszöbértéket.

A betegek demográfiai adatai összhangban voltak az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő populáció demográfiai adataival. A teljes vizsgálati populáció demográfiai jellemzői: 67% fehér bőrű, 26% ázsiai, 56% nő, a medián életkor 52 év volt. A betegek többsége soha nem dohányzott (70%). Az ECOG szerinti teljesítménypontszám a vizsgálat kezdetén a betegek 90,6%-ánál 0 vagy 1 volt, illetve a betegek 9,4%-ánál 2 volt. A vizsgálatba való belépés idején a betegek 99%-a a betegség IV. stádiumában volt, 60%-uknak volt agyi metasztázisa, és a betegek 94%-ánál a daganatot adenocarcinomának azonosították. A vizsgálatba bevont betegek 20%-a korábban csak krizotinib-kezelést kapott és amellet progrediált, a betegek 80%-a korábbi krizotinib-kezelés és legalább egy kemoterápiás kezelés mellett is progressziót mutatott.

NP28761 vizsgálat

Az NP28761 vizsgálat I/II. fázisú, egykarú, multicentrikus vizsgálat volt, amit olyan ALK-pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő, olyan betegekkel végeztek, akiknek az állapota korábban krizotinib-kezelés mellett súlyosbodott. A betegek a krizotinib-kezelést megelőzően kemoterápiás kezelésben is részesülhettek. A vizsgálat II. fázisába összesen 87, olyan beteget vontak be, akik orálisan szedtek Alecensát az ajánlott napi kétszer 600 mg-os dózisban.

Az elsődleges végpont az Alecensa hatásosságának értékelése volt az objektív válaszarány (ORR) alapján, központi független értékelő bizottság (IRC) által RECIST 1.1 verziója szerint végzett értékeléssel. Akkor tekintették statisztikailag szignifikánsnak az eredményt, ha a becsült ORR alsó konfidenciahatára meghaladja az előre meghatározott 35%-os küszöbértéket.

A betegek demográfiai adatai összhangban voltak az ALK-pozitív, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő populáció demográfiai adataival. A teljes vizsgálati populáció demográfiai jellemzői: 84% fehér bőrű, 8% ázsiai, 55% nő. A medián életkor 54 év volt. A betegek többsége soha nem dohányzott (62%). A betegek ECOG teljesítménypontszáma a vizsgálat kezdetén 0 vagy 1 volt 89,7%-uk és 2 volt 10,3%-uk esetében. A vizsgálatba való belépés idején a betegek 99%-a a betegség IV. stádiumában volt, 60%-nak volt agyi metasztázisa és a betegek 94%-ánál a daganatot adenocarcinomának azonosították. A vizsgálatba bevont betegek 26%-a korábban csak krizotinib-kezelést kapott és amellet progresszió, a betegek 74%-a korábbi krizotinib-kezelés és legalább egy kemoterápiás kezelés mellett is progressziót mutatott.

A 6. táblázat foglalja össze az NP28673 és NP28761 vizsgálatok fő hatásossági eredményeit. A 7. táblázat mutatja be a központi idegrendszeri végpontokra vonatkozó összefoglaló elemzést.

6. táblázat Az NP28673 és NP28761 vizsgálatok hatásossági eredményei

	NP28673 600 mg Alecensa naponta kétszer	NP28761 600 mg Alecensa naponta kétszer
A követés medián időtartama (hónap)	21 (tartomány 1–30)	17 (tartomány 1–29)
Elsődleges hatásossági paraméterek		
ORR (IRC) az értékelhető választ (RE) mutató populációban Válaszadók n (%) [95%-os CI]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	N=67 ^b 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) a korábban kemoterápiával kezelt betegeknél Válaszadók n (%) [95%-os CI] ^b	N=96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Másodlagos hatásossági paraméterek		
DOR (IRC) Eseményt mutató betegek száma n (%) Medián (hónap) [95%-os CI]	N=62 36 (58,1%) 15,2 [11,2, 24,9]	N=35 20 (57,1%) 14,9 [6,9, NE]
PFS (IRC) Eseményt mutató betegek száma n (%) Medián időtartam (hónap) [95%-os CI]	N=138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N=87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

CI = konfidenciaintervallum, DOR (duration of response) = terápiás válasz időtartama, IRC (independent review committee) = független értékelő bizottság, NE (not estimable) = nem becsülhető, ORR (objective response rate) = objektív válaszarány, PFS (progression free survival) = progressziómentes túlélés, RE (response evaluable) = értékelhető válasz

^a 16 olyan beteg volt, akiknek az IRC szerint a betegsége a vizsgálat megkezdésekor nem volt mérhető, és nem kerültek bele az IRC által értékelt, értékelhető választ mutató populációba.

^b 20 olyan beteg volt, akiknek az IRC szerint a betegsége a vizsgálat megkezdésekor nem volt mérhető, és nem kerültek bele az IRC által értékelt, értékelhető választ mutató populációba.

Az NP28673 és az NP28761 vizsgálatok ORR eredményei összhangban voltak a betegek kiindulási jellemzői, mint például az életkor, nem, rassz, ECOG teljesítménypontszám, CNS-metasztázis és korábbi kemoterápiás kezelés alapján képzett alcsoportokban, különösen, ha tekintetbe vesszük néhány alcsoport alacsony betegszámát.

7. táblázat Az NP28673 és NP28761 vizsgálatok összesített elemzésének összefoglalása a központi idegrendszeri (CNS) végpontokra vonatkozóan

CNS paraméterek (NP28673 és NP28761)	600 mg Alecensa naponta kétszer
A vizsgálat kezdetén mérhető CNS lézióval rendelkező betegek	N=50
CNS ORR (IRC)	
Válaszadók (%)	32 (64,0 %)
[95%-os CI]	[49,2%; 77,1%]
Teljes válasz	11 (22,0%)
Részleges válasz	21 (42,0%)
CNS DOR (IRC)	N=32
Eseményt mutató betegek száma (%)	18 (56,3%)
Medián (hónapokban)	11,1
[95%-os CI]	[7,6; NE]

CI = konfidenciaintervallum, DOR (duration of response) = terápiás válasz időtartama, IRC (independent review committee) = független értékelő bizottság, ORR (objective response rate) = objektív válaszarány, NE = nem becsülhető

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Alecensa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől pulmonalis carcinoma (kissejtes és nem kissejtes carcinoma) indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alektinib és fő aktív metabolitja (M4) farmakokinetikai paramétereit ALK-pozitív nem kissejtes tüdőrákos (NSCLC) betegeknél és egészséges vizsgálati alanyoknál is jellemezték. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az alektinib dinamikus egyensúlyi állapotban elért C_{max} -, C_{min} - és AUC_{0-12h} -értékek mértani átlaga (variációs együttható, %) sorrendben körülbelül 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%), illetve 7430 ng×h/ml (45,7%) volt. Az M4 dinamikus egyensúlyi állapotban elért C_{max} -, C_{min} - és AUC_{0-12h} -értékek mértani átlaga sorrendben körülbelül 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) és 2810 ng×h/ml (45,9%) volt.

Felszívódás

ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél orálisan, napi kétszer 600 mg dózisban alkalmazva az alektinib étkezés utáni állapotban felszívódott, és körülbelül 4-6 óra elteltével elérte a T_{max} -értéket.

Az alektinib az egyensúlyi állapotot 7 napon belül éri el folyamatos, napi kétszer 600 mg adagolással. Az akkumulációs ráta a napi kétszer 600 mg-os adagolási sémára körülbelül 6-szoros volt. A populációs farmakokinetikai (PK) elemzések alátámasztják az alektinib dózisarányosságát 300-900 mg közötti dózistartományban, étkezés utáni állapotban.

Az alektinib kapszulák abszolút biohasznosulása egészséges vizsgálati alanyoknál 36,9% (90%-os CI: 33,9%; 40,3%) volt étkezés utáni állapotban.

Egyszeri 600 mg-os orális dózisban, magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étellel együtt történő alkalmazást követően az alektinib és M4-expozíció körülbelül a háromszorosára nőtt az éhgyomri állapotban történő alkalmazáshoz képest (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az alektinib és fő metabolitja, az M4 erősen kötődik a humán plazmafehérjékhez (>99%), a hatóanyag koncentrációjától függetlenül. Az alektinib és az M4 *in vitro* vér-plazma koncentráció arányának átlagértéke klinikailag releváns koncentrációkban rendre 2,64, illetve 2,50.

Intravénás (IV.) beadást követően, egyensúlyi állapotban, az alektinib átlagos eloszlási térfogata (V_{ss}) 475 l volt, ami a szövetekben történő nagymértékű eloszlásra utal.

In vitro adatok alapján, az alektinib nem P-gp-szubsztrát. Az alektinib és az M4 nem BCRP vagy organikus anion transzporter polipeptid (OATP) 1B1/B3-szubsztrátok.

Biotranszformáció

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP3A4 az a fő CYP izoenzim, amely mediálja az alektinib és fő metabolitjának, az M4-nek a metabolizációját, és becslések szerint 40-50%-ban járul hozzá az alektinib metabolizmusához. Humán tömeg egyensúly vizsgálat eredményei igazolták, hogy az alektinib és az M4 voltak a plazma fő keringő komponensei, és a plazma teljes radioaktivitásának körülbelül 76%-áért voltak felelősek. Egyensúlyi állapotban a metabolit/alapvegyület arányának mértani átlaga 0,399.

Az M1b metabolit, mint kisebb jelentőségű metabolit volt kimutatható *in vitro* és egészséges egyének humán plazmájában is, Az M1b metabolitnak, és kisebb jelentőségű izomerjének, az M1a-nak a képződését valószínűleg a CYP izoenzimek kombinációja (beleértve a CYP3A-tól eltérő izoenzimeket) és az aldehyd-dehidrogenáz (ALDH) enzim katalizálja.

In vitro vizsgálatok szerint sem az alektinib, sem fő metabolitja (M4) klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimeket. Az alektinib *in vitro* nem gátolja az OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3, illetve OAT2-t klinikailag releváns koncentrációkban.

Elimináció

^{14}C -vel jelölt alektinib egészséges önkénteseknek történő egyszeri orális adagolását követően a radioaktivitás nagy része kiválasztódott a széklettel (átlagos visszanyerés: 97,8%), és egy minimális mennyiség a vizelettel (átlag visszanyerés: 0,46%). A székletben változatlan formában ürült az alektinib, illetve az M4 bevitt dózisának 84%-a, illetve 5,8%-a.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az alektinib látszólagos clearanc-e (CL/F) 81,9 l/óra volt. Az egyéni eliminációs felezési idő mértani átlaga az alektinib esetén becslés szerint 32,5 óra volt. Az M4 esetén ugyanez a két érték 217 l/óra, illetve 30,7 óra volt.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Vesekárosodás

Elhanyagolható mennyiségű alektinib és M4 aktív metabolit ürül változatlanul a vizelettel (a dózis < 0,2%-a). Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az alektinib és az M4 expozíciók hasonlóak voltak az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek, valamint a normál vesefunkciójú betegeknek. Az alektinib farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

Májkárosodás

Mivel az alektinib eliminációja főleg hepaticus metabolizációval megy végbe, a májkárosodás növelheti az alektinib és/vagy fő metabolitja, az M4 plazmakoncentrációját. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az alektinib és az M4 expozíciók hasonlóak voltak az enyhe májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú betegeknek.

300 mg alektinib egyszeri orális dózisának súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknek történő alkalmazását követően az alektinib $C_{\max}$ -értéke változatlan volt, az AUC_{inf} értéke 2,2-szeresére emelkedett, összehasonlítva a hozzájuk párosított egészséges alanyok értékeivel. Az M4 $C_{\max}$ - és AUC_{inf} -értékei 39%-kal, illetve 34%-kal voltak alacsonyabbak, melynek eredményeképp az alektinib és az M4 összesített expozíciójának (AUC_{inf}) értéke súlyos májkárosodásban szenvedő

betegeknél 1,8-szorosára emelkedett, összehasonlítva a hozzájuk párosított egészséges alanyok értékeivel.

A májkárosodást tanulmányozó klinikai vizsgálat egy közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegcsoportot is tartalmazott. Ebben a csoportban mérsékelten magasabb alektinib-expozíció volt megfigyelhető, összehasonlítva a hozzájuk párosított egészséges alanyok értékeivel. A Child–Pugh B csoportban lévő betegeknek általában nem volt kóros bilirubin-, albumin-szintjük, vagy kóros protrombin idő értékük, amely azt mutatja, hogy nem reprezentálhatják teljes mértékben a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő, csökkent metabolikus kapacitású betegeket.

Az életkor, a testtömeg, a rassz, illetve a nemi különbségek hatása

Az életkornak, a testtömegnek, a rassz, illetve nemi különbségeknek nem volt klinikailag jelentős hatása az alektinib és az M4 szisztémás expozíciójára. A klinikai vizsgálatokba bevont betegek testtömege 36,9 kg és 123 kg közötti tartományba esett. Nincsenek adatok extrém testtömeggel (>130 kg) rendelkező betegekre vonatkozóan (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

Az alektinib karcinogenitásának megállapítására vonatkozó karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Mutagenitás

Az Alektinib *in vitro* bakteriális reverz mutációs vizsgálatban (Ames-teszt) nem volt mutagén, azonban kínai hörcsög tüdősejteken végzett citogenetikus *in vitro* vizsgálatban metabolikus aktivációval kismértékben növelte a számbeli aberrációkat, patkány csontvelő mikronukleusz-vizsgálatban pedig a mikronukleuszok számát. A mikronukleusz-indukció mechanizmusa kóros kromoszóma-szegregáció volt (aneugén hatás), nem pedig klasztogén hatás.

Termékenység károsodása

Nem végeztek az alektinib termékenységre gyakorolt hatásának értékelését célzó állatkísérleteket. Az általános toxikológiai vizsgálatok során nem figyeltek meg a férfi és női nemi szervekre gyakorolt nemkívánatos hatást. Ezeket a vizsgálatokat patkányokon és majmokon végezték, a humán expozíció 2,6-szeresével, illetve 0,5-szeresével azonos, vagy annál nagyobb expozíció mellett, amelyet az ajánlott napi kétszeri 600 mg dózis mellett mért görbe alatti terület (AUC) alapján határoztak meg.

Teratogenitás

Az alektinib embrionális-foetalis toxicitást okozott vemhes patkányoknál és nyulaknál. Vemhes patkányokban az alektinib teljes embryo-foetalis elhullást (vetélést) okozott a humán AUC-expozíció 4,5-szerese melletti expozíciónál, és kis magzat fejlődött, retardált csontképződéssel és kisebb szervi eltérésekkel, a humán AUC-expozíció 2,7-szerese mellett. Vemhes nyulaknál az alektinib embryo-foetalis elhullást okozott, kis magzat fejlődött és a csontrendszert érintő eltérések incidenciája megnövekedett az ajánlott dózis alkalmazása mellett kialakuló humán AUC-expozíció 2,9-szeresével azonos expozíció mellett.

Egyéb

Az alektinib 200-400 nm tartományban elnyeli az ultraibolya (UV) fényt, és fototoxikus potenciált mutatott egy *in vitro* fototoxicitás vizsgálatban, ahol tenyésztett murin fibroblasztot UVA sugárzásnak tettek ki.

A patkányokon és majmokon végzett, ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban, klinikailag releváns expozíció mellett a célszervek többek között a vörösvértestképző rendszer, a gyomor- és bélrendszer, valamint a hepatobiliáris rendszer voltak.

Abnormális vörösvértest-morfológiát figyeltek meg a humán expozíció 10–60%-ával megegyező, vagy annál nagyobb expozíciónál, az ajánlott dózis mellett mért AUC alapján. Mindkét fajtán

megfigyelték a proliferációs zóna kiterjedését a gyomor- és bélnyálkahártyában, a humán expozíció 20-120%-ával megegyező vagy annál nagyobb expozíciónál, az ajánlott dózis mellett mért AUC alapján. Patkányokban és/vagy majmokban a máj eredetű alkalikus foszfatáz (ALP) és a direkt bilirubin szintjének emelkedését, továbbá az epevezeték hámszövetében vakuolizációt/degenerációt/nekrózist, valamint a májsejtek megnagyobbodását/fokális nekrózist figyelték meg a humán expozíció 20–30%-ával megegyező vagy annál nagyobb expozíciónál, az ajánlott dózis mellett mért AUC alapján.

Majmokban klinikailag releváns expozícióknál enyhe vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

laktóz-monohidrát
hidroxipropilcellulóz
nátrium-lauril-szulfát
magnézium-sztearát
karmellóz-kalcium

Kapszulahéj

hipromellóz
karragén
kálium-klorid
titán-dioxid (E171)
kukoricakeményítő
karnaubaviasz

Jelölőfesték

vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
indigókármin alumínium lakk (E132)
karnaubaviasz
fehér sellak
gliceril-monooleát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Buborékcsomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt jól lezárva kell tartani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/alumínium (PA/Alu/PVC/Alu) buboréksomagolás, buboréksomagolásonként 8 kemény kapszula.

A csomagolás 224 db kemény kapszulát tartalmaz (4×56 db).

Gyermekbiztonsági zárókupakkal és nedvességmegkötő betéttel ellátott HDPE tartály.

A csomagolás 240 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1169/001

EU/1/16/1169/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. február 16.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe>

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **A forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): Az Alecensa monoterápia teljes tumorreszekciót követő adjuváns kezelésként alkalmazott hatásosságának további értékelése érdekében a felnőtt, IB (≥ 4 cm) – IIIA stádiumú, ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek esetében az engedélyező hatóságnak a BO40336 vizsgálat következő eredményeit kell benyújtania:	
• Aktualizált leíró DFS- és leíró OS-eredmények	2025. harmadik negyedév
• 5 éves túlélési utánkövetési eredmények	2027. harmadik negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (BUBORÉKCSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alecensa 150 mg kemény kapszula
alektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy kemény kapszula 150 mg alektinibnek megfelelő alektinib-hidrokloridot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért kérjük olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

224 kemény kapszula (4×56)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1169/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

alecensa

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A CSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BUBORÉKCSOMAGOLÁS)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alecensa 150 mg kemény kapszula
alektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy kemény kapszula 150 mg alektinibnek megfelelő alektinib-hidrokloridot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért kérjük olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

56 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1169/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

alecensa

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alecensa 150 mg kemény kapszula
alektinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (TARTÁLY)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alecensa 150 mg kemény kapszula
alektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy kemény kapszula 150 mg alektinibnek megfelelő alektinib-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért kérjük olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

240 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt jól lezárva kell tartani

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1169/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

alecensa

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alecensa 150 mg kemény kapszula
alektinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy kemény kapszula 150 mg alektinibnek megfelelő alektinib-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz. További információkért kérjük olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

240 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó és a tartályt jól lezárva kell tartani

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1169/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Alecensa 150 mg kemény kapszula alektinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Alecensa, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Alecensa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Alecensa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Alecensa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Alecensa, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Alecensa?

Az Alecensa egy daganatellenes gyógyszer, amely az alektinib nevű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Alecensa?

Az Alecensa-t a tüdődaganat egyik típusában, az úgynevezett „nem kissejtes tüdődaganatban” („NSCLC”) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, akik „ALK-pozitívak” – ez azt jelenti, hogy az Ön daganatos sejtjei hibás formában tartalmazznak egy gént, ami az ALK- („anaplasztikus limfóma kináz”) fúzió nevű enzim képződéséért felelős, lásd alább a „Hogyan hat az Alecensa” című részt.

Az Alecensa-t felírhatják Önnek:

- a daganat eltávolítása után, műtét utáni (adjuváns) kezelésként, vagy
- a test más részeire is áttért (előrehaladott) tüdőrák első kezeléseként, vagy ha Önt korábban már kezelték „krizotinib” hatóanyag-tartalmú gyógyszerrel.

Hogyan hat az Alecensa?

Az Alecensa gátolja az ALK tirozin-kináz nevű enzimet. Ennek az enzimnek a kóros formái (amelyek a kialakulásáért felelős gén hibája miatt keletkeznek) elősegítik a daganatos sejtek növekedését. Az Alecensa lelassíthatja vagy megállíthatja a daganat növekedését, illetve megelőzheti a daganat kiújulását a műtéti eltávolítás után. A daganat összezsugorításában is segíthet.

Ha bármilyen további kérdése van azzal kapcsolatban, hogy az Alecensa hogyan hat, illetve miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók az Alecensa szedése előtt

Ne szedje az Alecensa-t

- ha allergiás az alektinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos a gyógyszer alkalmazását illetően, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt elkezdi szedni az Alecensa-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Alecensa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Önnek bármikor gyomor- vagy bélproblémái voltak, mint például bélátfúródás (perforáció), vagy ha Önnek olyan betegsége van, amely gyulladást okoz a hasüregen belül (divertikulitisz), vagy ha Önnél a daganat a hasüregen belül terjed (áttét). Lehetséges, hogy az Alecensa növelheti Önnél a bélátfúródás veszélyét.
- ha Ön örökletes, úgynevezett galaktóz-intoleranciában, veleszületett laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenved.

Ha nem biztos a gyógyszer alkalmazását illetően, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt elkezdi szedni az Alecensa-t.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával az Alecensa bevétele után:

- ha Ön súlyos gyomortáji- vagy hasi fájdalmat érez, lázat, hidegrázást, hányingert, hányást vagy hasi merevséget, illetve puffadást tapasztal, mivel ezek a bélátfúródás tünetei lehetnek.

Az Alecensa olyan mellékhatásokat okozhat, amelyeket azonnal el kell mondania kezelőorvosának. Ezek közé tartoznak:

- májkárosodás (hepatotoxicitás). A kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztet a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 3 hónapjában kéthetente, később pedig ennél ritkábban. Ezzel azt ellenőrzi, hogy az Alecensa alkalmazása során a máj megfelelően működik-e. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél: a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, fájdalom a has jobb oldalán, sötét színű vizelet, bőrviszketés, az átlagosnál kisebb éhségérzet, hányinger vagy hányás, fáradtságérzet, a szokásosnál nagyobb hajlam vérzésre vagy véraláfutásokra.
- alacsony pulzusszám (bradikardia).
- tüdőgyulladás (pneumonitis). Az Alecensa a kezelés alatt súlyos vagy életveszélyes vizenyőt (gyulladást) okozhat a tüdőben. A tünetek hasonlóak lehetnek a tüdődaganat okozta tünetekhez. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen új tünetet tapasztal, vagy tünetei rosszabbodnak, például nehézlégzés, légszomj, száraz vagy hurutos köhögés, illetve láz jelentkezik.
- súlyos izomfájdalom, izomérzékenység és izomgyengeség (myalgia). A kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztet az első hónapban minden két hétben és az Alecensa-kezelés ideje alatt pedig szükség szerint. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az izomproblémái új vagy romló tüneteket mutatnak, beleértve a megmagyarázhatatlan vagy nem múló izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget.
- a vörösvértestek rendellenes lebomlása (hemolitikus vérszegénység). Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha fáradtnak, gyengének érzi magát vagy légszomja van.

Figyeljen ezekre a tünetekre az Alecensa alkalmazása során. További információkért kérjük olvassa el a 4. pont „Mellékhatások” című részt.

Napfényérzékenység

Az Alecensa-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 7 napig kerülje a napfényen való tartózkodást. A leégés megelőzése érdekében használjon 50-es vagy nagyobb faktorszámú fényvédő krémet és ajakbalzsamot.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Az Alecensa alkalmazása esetén a kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztet a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 3 hónapjában kéthetente, később ennél ritkábban. Ezzel azt ellenőrzi, hogy az Alecensa alkalmazása során van-e bármilyen májműködési vagy izomproblémája.

Gyermekek és serdülők

Az Alecensa-t nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, ezért gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

Egyéb gyógyszerek és az Alecensa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény készítményeket is. Erre azért van szükség, mert az Alecensa befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását, illetve egyes gyógyszerek befolyásolhatják az Alecensa hatását.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét is szedi:

- digoxin, szívproblémák kezelésére használt gyógyszer;
- dabigatran etexilát, a vérrögződés ellen használt gyógyszer;
- metotrexát, egy, a súlyos ízületi gyulladás, a daganatos betegség és a pikkelysömör nevű bőrbetegség kezelésére használt gyógyszer;
- nilotinib, bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére használt gyógyszer;
- lapatinib, bizonyos típusú emlődaganat kezelésére használt gyógyszer;
- mitoxantron, bizonyos típusú daganatos betegségek vagy a szklerózis multiplex (a központi idegrendszert érintő betegség, ami károsítja az idegeket védő bevonatot) kezelésére használt gyógyszer;
- everolimusz, bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére vagy a szervezetimmunválaszának megelőzésére, és így az átültetett szerv kilökődésének meggátolására alkalmazott gyógyszer;
- szirolimusz a szervezet immunválaszának megelőzésére, és így az átültetett szerv kilökődésének meggátolására alkalmazott gyógyszer;
- topotekán, bizonyos típusú daganat kezelésére használt gyógyszer;
- a szerzett immunhiányos tünetegyüttes (AIDS/HIV) kezelésére használt gyógyszerek (például ritonavir, szakvinavir);
- fertőzések kezelésére használt gyógyszerek. Beleértve a gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszereket (gombaellenes szerek, mint pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol) és bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (antibiotikumok, mint például a telitromicin);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövénykészítmények, melyeket a depresszió kezelésére alkalmaznak;
- Görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek (epilepsziaellenes szerek, mint például fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál);
- tuberkulózis kezelésére használt gyógyszerek (például rifampicin, rifabutin);
- nefazodon, a depresszió kezelésére használt gyógyszer.

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Amennyiben Ön az Alecensa-kezelés alatt szájon át szedhető fogamzásgátló tablettát szed, a fogamzásgátló tabletta hatékonysága csökkenhet.

Az Alecensa egyidejű alkalmazása étellel, itallal

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha grépfrütleveit iszik, vagy grépfrútot vagy sevillai (keserű-) narancsot eszik az Alecensa-kezelés alatt, mert az Alecensa szervezetben lévő mennyiségét megváltoztathatják.

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás – információ nők részére

- A gyógyszeres kezelés ideje alatt ne essen teherbe! Ha Ön fogamzóképes nő, nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt, és a kezelés befejezését követően még legalább 5 hétig. Amennyiben Ön az Alecensa-kezelés alatt szájon át szedhető fogamzásgátló tablettát szed, a fogamzásgátló tabletták hatékonysága csökkenhet.

Fogamzásgátlás – információ férfiak részére

- A gyógyszeres kezelés ideje alatt ne nemzen gyermeket! Ha partnere fogamzóképes nő, akkor Önnek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 3 hónapig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyek az Ön és partnere számára megfelelő fogamzásgátló módszerek.

Terhesség

- Az Alecensa-t nem szabad terhesség alatt szedni, mivel károsíthatja a magzatot.
- Amennyiben teherbe esik a gyógyszer szedése alatt vagy az utolsó adag bevitelét követő 5 hétben, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- Amennyiben partnere teherbe esik amíg Ön szedi ezt a gyógyszert vagy az Ön utolsó adagjának bevitelét követő 3 hónapon belül, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, és partnerével együtt kérjenek orvosi tanácsot.

Szoptatás

- Amíg a gyógyszert szedi, ne szoptasson, mivel nem ismert, hogy az Alecensa bekerül-e az anyatejbe, és ezért károsíthatja-e a csecsemőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Körültekintően kell eljárni a gépjárművek vezetése és a gépek kezelése során, mivel az Alecensa szedése alatt látászavarok, lelassult szívverés vagy alacsony vérnyomás jelentkezhet, amely ájuláshoz, illetve szédüléshez vezethet.

Az Alecensa laktózt tartalmaz

Az Alecensa laktózt (egy cukorfajta) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, vagy azokat nem tudja megemészteni, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Alecensa nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 48 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz az ajánlott napi adagjában (1200 mg), ami megfelel az ajánlott maximális napi nátriumbevitel 2,4%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni az Alecensa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szednie?

- Az ajánlott adag 4 kapszula (600 mg) naponta kétszer.
- Ez azt jelenti, hogy Ön minden nap összesen 8 kapszulát (1200 mg) vesz be.

Ha Ön az Alecensa-kezelés megkezdése előtt súlyos májbetegségben szenved:

- az ajánlott adag 3 kapszula (450 mg) naponta kétszer;
- ez azt jelenti, hogy Ön minden nap összesen 6 kapszulát (900 mg) vesz be.

Kezelőorvosa néha csökkentheti az adagját, megszakíthatja egy rövid időre a kezelést, vagy akár véglegesen is leállíthatja, ha Ön nem érzi jól magát.

Hogyan kell szedni?

- Az Alecensa-t szájon át kell alkalmazni. A kapszulákat egészben nyelje le. Ne nyissa fel, és ne oldja fel a kapszulákat.
- A kapszulákat étkezés közben kell bevenni.

Ha az Alecensa bevétele után hányt

Ha az Alecensa egy adagjának bevétele után hányt, ne vegyen be újabb adagot, csak a szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több Alecensa-t vett be

Ha az előírtnál több Alecensa-t vett be, azonnal forduljon tanácsért egy orvoshoz, vagy menjen be egy kórházba! Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegájékoztatót!

Ha elfelejtette bevenni az Alecensa-t

- Ha az Ön következő adagja több mint 6 óra múlva esedékes, vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.
- Ha az Ön következő adagja kevesebb mint 6 órán belül esedékes, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokott időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Alecensa szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélné kezelőorvosával. Fontos, hogy naponta kétszer vegye be az Alecensa-t mindaddig, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer szedése közben az alábbi mellékhatások jelentkezhetnek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli. Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, egy rövid időre megszakíthatja, vagy végleg leállíthatja a kezelést:

- Új vagy súlyosbodó légzésproblémák jelentkezésekor, beleértve a légzési nehézséget, légszomjat, a hurutos vagy száraz köhögést, vagy lázat – a tünetek hasonlóak lehetnek a tüdődaganat tüneteivel (a tüdőgyulladás – pneumonitis – lehetséges tünete). Az Alecensa súlyos, életveszélyes gyulladást okozhat a tüdőben a kezelés során.
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, fájdalom a has jobb oldalán, sötét színű vizelet, bőrvizketés, az átlagosnál kisebb éhségérzet, hányinger vagy hányás, fáradtságérzet, a szokásosnál nagyobb hajlam vérzésre vagy véraláfutásokra (lehetséges májproblémák jelei).
- Új vagy súlyosbodó izomproblémák jelentkezésekor, beleértve a tisztázatlan eredetű izomfájdalmat vagy a nem múltó izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget (lehetséges izomproblémák jelei).
- Ájulás, szédülés és alacsony vérnyomás (a lassú szívverés lehetséges jelei).
- Fáradtnak, gyengének érzi magát vagy légszomja van (lehetséges jelei a vörösvértestek rendellenes lebomlásának, másnéven hemolitikus vérszegénységnek).

Egyéb mellékhatások

Értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- eltérések a májbetegségek ellenőrzésére végzett vérvizsgálat eredményeiben (a GOT, a GPT és a bilirubin magas értékei);
- az izomkárosodás ellenőrzésére végzett vérvizsgálatok kóros eredményei (magas kreatin-foszfokináz-szint);
- a májbetegségek vagy a csontrendellenességek ellenőrzésére végzett vérvizsgálatok kóros eredményei (magas alkalikus-foszfát-szint);
- fáradtságot, gyengeséget vagy nehézlégzést tapasztalhat a vörösvértestek számának csökkenése, úgynevezett vérszegénység miatt;
- hányás – ha az Alecensa egy adagjának bevétele után hánynia kell, ne vegyen be újabb adagot, a szokásos időben vegye be a soron következő adagját;
- székrekedés;
- hasmenés;
- hányinger;
- bőrkiütés;
- a testben felgyülemelő folyadék által okozott vizenyő (ödéma);
- testtömeg-növekedés.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- kóros vérvizsgálati eredmények a vesefunkció ellenőrzésekor (magas kreatininszint);
- a szájnyalvógyulladás;
- napfényérzékenység – ne tartózkodjon hosszabb ideig napfényen az Alecensa-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 7 napig. A leégés megelőzése érdekében használjon 50-es, vagy magasabb faktorszámú fényvédő krémet és ajakbalzsamot;
- az ízérzékelés megváltozása;
- szemproblémák, beleértve a homályos látást, látásvesztést, fekete pontok vagy fehér foltok megjelenését a látómezőben és a kettőslátást;
- emelkedett húgysavszint a vérben (hiperurikémia).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- veseproblémák, beleértve a vesefunkció gyors romlását (akut vesekárosodás).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Alecensa-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Amennyiben Ön az Alecensa buboréksomagolásban forgalomba hozott gyógyszerformáját alkalmazza, a gyógyszert a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban kell tárolni.
- Amennyiben Ön az Alecensa tartályban forgalomba hozott kiszerelési formáját alkalmazza, a gyógyszert a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban kell tárolni és a tartályt jól lezárva kell tartani.

- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Alecensa?

- A készítmény hatóanyaga az alektinib. Minden kemény kapszula 150 mg alektinibnek megfelelő alektinib-hidrokloridot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - *A kapszula tartalma:* laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „Az Alecensa laktózt tartalmaz” című részt), hidroxipropilcellulóz, nátrium-lauril-szulfát (lásd 2. pont „Az Alecensa nátriumot tartalmaz” c. részt), magnézium-sztearát és kalcium-karmellóz
 - *Kapszulahéj:* hipromellóz, karragén, kálium-klorid, titán-dioxid (E171), kukoricakeményítő és karnaubaviasz
 - *Jelölőfesték:* vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132), karnaubaviasz, fehér sellak és gliceril-monooleát.

Milyen az Alecensa külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Alecensa fehér színű kemény kapszula, a felső részén fekete jelölőfestékekkel nyomtatott „ALE”, az alsó részén fekete jelölőfestékekkel nyomtatott „150 mg” felirattal.

A kapszulák buborékcsoomagolásban és 224 db kemény kapszulát tartalmazó dobozban (4x56 db) vagy 240 kemény kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 4722 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.