

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra alektinibo hidrochlorido, atitinkančio 150 mg alektinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 33,7 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 6 mg natrio (natrio laurilsulfato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Baltos spalvos 19,2 mm ilgio kietoji kapsulė, ant kurios dangtelio juodu rašalu išspausdinta „ALE“, o ant korpuso juodu rašalu išspausdinta „150 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Adjuvantinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymas po naviko rezekcijos.

Alecensa skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas anaplatinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu NSLPV ir kuriems yra didelė recidyvo rizika, adjuvantiniam gydymui monoterapija po radiklios naviko rezekcijos (atrankos kriterijai pateikiami 5.1 skyriuje).

Išplitusio NSLPV gydymas

Alecensa skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas ALK atžvilgiu, išplitęs NSLPV, pirmos eilės gydymui monoterapija.

Alecensa skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas išplitęs NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu ir kurie anksčiau gydyti krizotinibu, monoterapijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Alecensa turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergančius pacientus būtina atrinkti naudojant įteisingą ALK tyrimo metodą. NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu diagnozė turi būti nustatyta prieš pradedant gydymą Alecensa.

Dozavimas

Rekomenduojama Alecensa dozė yra po 600 mg (keturios 150 mg kapsulės) du kartus per parą valgio metu (bendra paros dozė yra 1 200 mg).

Pacientams, kuriems yra gretutinis sunkus kepenų veiklos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės), reikia skirti pradinę po 450 mg du kartus per parą dozę valgio metu (bendra paros dozė yra 900 mg).

Gydymo trukmė

Adjuvantinis NSLPV gydymas po naviko rezekcijos

Gydymas Alecensa turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo, netoleruojamo toksinio poveikio pasireiškimo arba 2 metus.

Išplitusio NSLPV gydymas

Gydymas Alecensa turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo ar netoleruojamo toksinio poveikio pasireiškimo.

Praleidus ar pavėlavus pavartoti vaisto dozę

Jeigu praleidžiama planinė Alecensa dozė, pacientas gali ją vartoti iškart prisiminęs, išskyrus atvejus, kai iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 6 valandos. Pacientui tuo pat metu negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pavartojus Alecensa dozę pacientui pasireiškia vėmimas, pacientas turi vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Dozės koregavimas

Pasireiškus nepageidaujamiems reiškiniams, gali prireikti mažinti vaistinio preparato dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti Alecensa vartojimą. Alecensa dozę reikia mažinti laipsniškai po 150 mg du kartus per parą, atsižvelgiant į vaistinio preparato toleravimą. Gydymas Alecensa turi būti nutrauktas visam laikui, jeigu pacientai negali toleruoti 300 mg dozės, vartojamos du kartus per parą.

Dozės modifikavimo patarimai pateikti toliau esančiose 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Dozės mažinimo schema

Dozės mažinimo schema	Dozės lygis
Dozė	600 mg du kartus per parą
Pirmasis dozės mažinimas	450 mg du kartus per parą
Antrasis dozės mažinimas	300 mg du kartus per parą

2 lentelė. Dozės modifikavimo patarimai pasireiškus tam tikroms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistinį preparatą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)

Sunkumo laipsnis pagal CTCAE	Gydymas Alecensa
Bet kurio sunkumo laipsnio IPL ar pneumonitas	Reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti gydymą Alecensa, jeigu nenustatoma kitų galimų IPL ar pneumonito priežasčių.
ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 5 kartus virš VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu ≤ 2 kartus virš VNR	Laikina nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol šis pokytis atsistatys iki pradinių reikšmių arba sumažės iki ≤ 3 kartų virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).
ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 3 kartus virš VNR kartu su bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu > 2 kartus virš VNR, nepasireiškiant cholestazei ar hemolizei	Visam laikui nutraukti Alecensa vartojimą.

Sunkumo laipsnis pagal CTCAE	Gydymas Alecensa
2-ojo ar 3-iojo laipsnių bradikardija^a (simptominė, gali būti sunki ir mediciniškai reikšminga, reikalaujanti medicininės intervencijos)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol bradikardija palengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio (taps besimptomine) arba kol širdies susitraukimų dažnis taps 60 kartų per minutę ar dažnesnis. Įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie sukelia bradikardiją, taip pat vaistinius preparatus nuo hipertenzijos. Jeigu nustatoma tuo pačiu metu vartojamo vaistinio preparato įtaka ir jo vartojimas nutraukiamas arba koreguojama dozė, atnaujinti ankstesnės Alecensa dozės vartojimą, kai bradikardija palengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio (taps besimptomine) arba kai širdies susitraukimų dažnis taps 60 kartų per minutę ar dažnesnis. Jeigu tuo pačiu metu vartojamo vaistinio preparato įtaka nenustatoma arba įtaką darančių vaistinių preparatų vartojimas nenutraukiamas arba nekoreguojama dozė, atnaujinti Alecensa vartojimą skiriant mažesnę dozę (žr. 1 lentelę), kai bradikardija palengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio (taps besimptomine) arba kai širdies susitraukimų dažnis taps 60 kartų per minutę ar dažnesnis.
4-ojo laipsnio bradikardija^a (sukelianti gyvybei pavojingas pasekmes, reikalaujančias skubios medicininės intervencijos)	Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui, jei nenustatoma, jog tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas daro įtaką. Jeigu nustatoma, kad tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas daro įtaką ir jo vartojimas nutraukiamas arba koreguojama dozė, atnaujinti Alecensa vartojimą skiriant mažesnę dozę (žr. 1 lentelę), kai bradikardija palengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio (taps besimptomine) arba kai širdies susitraukimų dažnis taps 60 kartų per minutę ar dažnesnis, pacientą dažnai stebint kaip kliniškai reikalinga. Vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui, jei šis reiškinys pasikartotų.

Sunkumo laipsnis pagal CTCAE	Gydymas Alecensa
KFK aktyvumo padidėjimas > 5 kartus virš VNR	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol šis pokytis atsistatys iki pradinių reikšmių arba iki $\leq 2,5$ karto virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant tokią pat dozę.
KFK aktyvumo padidėjimas > 10 kartų virš VNR arba antrą kartą pasikartojęs KFK aktyvumo padidėjimas > 5 kartus virš VNR	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol šis pokytis atsistatys iki pradinių reikšmių arba iki $\leq 2,5$ karto virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).
Hemolizinė anemija, kai hemoglobino koncentracija yra $< 10 \text{ g/dl}$ (≥ 2 -ojo laipsnio)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol šis poveikis neišnyks, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).

ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; CTCAE – JAV Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrieji terminologijos kriterijai (angl. *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IPL – intersticinė plaučių liga; KFK – kreatinfosfokinazė; VNR – viršutinė normos riba.

^a Širdies susitraukimų dažnis retesnis kaip 60 kartų per minutę.

Ypatingosios populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra gretutinis nesunkus (*Child-Pugh* A klasės) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasės) kepenų veiklos sutrikimas, pradinės vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra gretutinis sunkus kepenų veiklos sutrikimas (*Child-Pugh* C klasės), reikia skirti pradinę po 450 mg du kartus per parą dozę (bendra paros dozė yra 900 mg) (žr. 5.2 skyrių).

Visiems pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų veikla, rekomenduojama atitinkamai stebėti būklę (pvz., tirti kepenų funkcijos rodmenis; žr. 4.4 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Alecensa poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, neištirtas. Tačiau pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia kadangi alektinibo išsiskyrimas pro inkstus yra nereikšmingas (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų amžiaus)

Turimi riboti duomenys apie Alecensa vartojimo saugumą ir veiksmingumą 65 metų ir vyresniems pacientams nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie Alecensa poveikį vyresniems kaip 80 metų pacientams nėra.

Vaikų populiacija

Alecensa saugumas ir veiksmingumas vaikams bei paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Ypatingai didelis kūno svoris ($> 130 \text{ kg}$)

Nors Alecensa farmakokinetikos (FK) modeliavimas nerodo mažos ekspozicijos ypatingai didelio kūno svorio (t. y., sveriantiems $> 130 \text{ kg}$) pacientams, alektinibas organizme pasiskirsto plačiai ir į alektinibo klinikinius tyrimus buvo įtraukti 36,9-123 kg sveriantys pacientai. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, sveriantiems daugiau kaip 130 kg, nėra.

Vartojimo metodas

Alecensa skirtas vartoti per burną. Kietąsias kapsules reikia nuryti nepažeistas, draudžiama jas atidarinėti ar tirpinti. Kapsules būtina vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas alektinibui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Alecensa klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie pasireiškusius IPL ar pneumonito atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo pneumonitą rodančių plaučių simptomų pasireiškimo. Alecensa vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas, jeigu pacientui diagnozuojama IPL ar pneumonitas ir, jeigu nenustatoma kitų galimų IPL ar pneumonito priežasčių, gydymas Alecensa turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Pagrindžiamųjų Alecensa klinikinių tyrimų metu pacientams nustatyta alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimo daugiau kaip 5 kartus virš viršutinės normos ribos (VNR), taip pat bilirubino koncentracijos padidėjimo daugiau kaip 3 kartus virš VNR atvejų (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių atvejų pasireiškė per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Pagrindžiamųjų Alecensa klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad trims pacientams, kuriems pasireiškė 3-4-ojo laipsnių AST/ALT aktyvumo padidėjimas, pasireiškė vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida. Alecensa klinikinių tyrimų metu vienam pacientui nustatytas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau kartu su tuo pat metu pasireiškusiu bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu 2 kartus virš VNR ar daugiau ir normaliu šarminės fosfatazės aktyvumu.

Kepenų funkcijos, įskaitant ALT ir AST aktyvumo bei bendrojo bilirubino koncentracijos, tyrimus reikia atlikti prieš paskiriant gydymą ir po to kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Vėliau kepenų funkciją reikia reguliariai stebėti, kadangi minėtų nepageidaujamų reiškinių gali pasireikšti ir praėjus daugiau kaip 3 mėnesiams; o pacientams, kuriems pasireiškia padidėjęs aminotransferazių aktyvumas ar nustatoma padidėjusi bilirubino koncentracija, šiuos tyrimus reikia atlikti dažniau. Atsižvelgiant į pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos sunkumą, Alecensa vartojimą reikia laikinai nutraukti ir vėliau atnaujinti skiriant mažesnę dozę arba vartojimą visam laikui nutraukti, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Sunki mialgija ir kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas

Pagrindžiamųjų Alecensa klinikinių tyrimų metu pacientams nustatyta mialgijos ar raumenų ir skeleto skausmo atvejų, įskaitant 3-iojo laipsnio atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Pagrindžiamųjų Alecensa klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta KFK aktyvumo padidėjimo atvejų, įskaitant 3-iojo laipsnio atvejus (žr. 4.8 skyrių). Laiko iki $\geq$ 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo pasireiškimo mediana visų klinikinių tyrimų (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) metu buvo 15 dienų.

Pacientai turi būti informuoti, kad jie praneštų apie pasireiškusį bet kokią nepaaiškinamą raumenų skausmą, gėlą ar silpnumą. Šių simptomų patiriantiems pacientams KFK aktyvumą reikia tirti kas dvi savaites per pirmąjį gydymo mėnesį ir kai kliniškai reikalinga. Atsižvelgiant į KFK aktyvumo padidėjimo sunkumą, Alecensa vartojimą reikia laikinai nutraukti, o vėliau vėl atnaujinti arba skirti mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Bradikardija

Alecensa vartojantiems pacientams gali pasireikšti simptominė bradikardija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams turi būti sekamas širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis, kai kliniškai reikalinga. Jeigu pasireiškia simptomų nesukelianti bradikardija, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pacientams pasireiškia simptomus sukelianti bradikardija arba pasireiškia pavojų gyvybei sukeliančių

reiškinių, reikia įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie sukelia bradikardiją, taip pat vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, o gydymą Alecensa reikia koreguoti, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių bei 4.5 skyriaus poskyrius „P-gp substratai“ ir „BCRP substratai“).

Hemolizinė anemija

Alecensa vartojusiems pacientams nustatyta hemolizinės anemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu hemoglobino koncentracija tampa mažesne nei 10 g/dl ir įtariama hemolizinė anemija, reikia laikinai nutraukti Alecensa vartojimą ir atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus. Patvirtinus hemolizinės anemijos diagnozę ir jai išnykus, reikia atnaujinti Alecensa vartojimą skiriant mažesnę dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto perforacija

Virškinimo trakto perforacijos atvejų buvo nustatyta tiems alektinibo vartojusiems pacientams, kuriems buvo padidėjusi rizika (pvz., kuriems anksčiau buvo nustatytas divertikulitas, metastazių virškinimo trakte, kurie kartu vartojo virškinimo trakto perforacijos riziką žinomai didinančių vaistinių preparatų). Pacientams, kuriems pasireiškia virškinimo trakto perforacija, reikia apsvarstyti būtinybę nutraukti Alecensa vartojimą. Pacientus reikia informuoti apie virškinimo trakto perforacijos požymius ir simptomus bei jiems nurodyti tokiais atvejais nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Alecensa vartojantiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo saulės šviesai atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuoti, kad Alecensa vartojimo metu ir dar bent 7 dienas po jo vartojimo nutraukimo jie vengtų ilgai būti saulėje. Pacientai taip pat turi būti informuoti, kad siekiant apsisaugoti nuo galimo nudegimo saulėje jie naudotų plataus apsauginio spektro nuo ultravioletinių A (UVA) ir ultravioletinių B (UVB) spindulių apsaugančius kremą ir lūpų balzamą nuo saulės (kurių apsaugos nuo saulės faktorius [SPF] yra ≥ 50).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Alecensa vartojant nėštumo metu, gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui. Alecensa vartojančioms vaisingoms moterims būtina naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar bent 5 savaites po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo (žr. 4.5, 4.6 ir 5.3 skyrius). Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, būtina naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Laktozės netoleravimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, įgimtas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato paros dozėje (1 200 mg) yra 48 mg natrio, tai atitinka 2,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka alektinibui

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, CYP3A4 yra svarbiausias fermentas, dalyvaujantis tiek alektinibo, tiek jo pagrindinio veikliojo metabolito M4 metabolizme, ir nuo CYP3A poveikio priklauso 40-50 % bendrojo metabolizmo kepenyse. Nustatyta, kad *in vitro* M4 metabolitui būdingas panašus aktyvumas ir stiprumas prieš ALK.

CYP3A induktoriai

Kartu su kartotinėmis geriamosiomis 600 mg kartą per parą vartojamomis rifampicino, stipraus CYP3A induktoriaus, dozėmis paskyrus vienkartinę geriamąją 600 mg alektinibo dozę, nustatyti sumažėję alektinibo C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai atitinkamai 51 % ir 73 % bei padidėję M4 metabolito C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai atitinkamai 2,20 karto ir 1,79 karto. Poveikis suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai buvo nežymus: C_{max} ir AUC_{inf} sumažėjo atitinkamai 4 % ir 18 %. Atsižvelgiant į poveikį

suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai, Alecensa skiriant kartu su CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama atitinkamai stebėti pacientų būklę, kai jie kartu vartoja stiprių CYP3A induktorių (įskaitant karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, rifabutiną, rifampiciną ir jonažolį (*Hypericum perforatum*) preparatus, bet sąrašas nėra baigtinis).

CYP3A inhibitoriai

Kartu su kartotinėmis geriamosiomis po 400 mg du kartus per parą vartojamomis pozakonazolo, stipraus CYP3A inhibitoriaus, dozėmis paskyrus vienkartinę geriamąją 300 mg alektinibo dozę, nustatyti padidėję alektinibo ekspozicijos C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai atitinkamai 1,18 karto ir 1,75 karto bei sumažėję M4 metabolito C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai atitinkamai 71 % ir 25 %. Poveikis suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai buvo nežymus: C_{max} sumažėjo 7 %, o AUC_{inf} padidėjo 1,36 karto. Atsižvelgiant į poveikį suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai, Alecensa skiriant kartu su CYP3A inhibitoriais, dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama atitinkamai stebėti pacientų būklę, kai jie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (įskaitant ritonavirą, sakvinavirą, telitromiciną, ketokonazolą, itraconazolą, vorikonazolą, pozakonazolą, nefazodoną, greipfrutus ar aitrūsios apelsinus, tačiau sąrašas nėra baigtinis).

Vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH

Nustatyta, kad kartą per parą skiriant kartotines 40 mg protonų siurblio inhibitoriaus ezomeprazolo dozes, kliniškai reikšmingo poveikio suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai nebuvo. Todėl Alecensa skiriant kartu su protonų siurblio inhibitoriais arba kitais skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais (pvz., H₂ receptorių blokatoriais ar antacidiniais preparatais), dozės koreguoti nereikia.

Nešiklių įtaka alektinibo pasiskirstymui

M4 metabolitas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas. Kadangi alektinibas slopina P-gp, nesitikima, kad jo skiriant kartu su P-gp inhibitoriais pasireikštų reikšmingas poveikis M4 ekspozicijai.

Alektinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, alektinibas ir M4 metabolitas sukelia silpną nuo laiko priklausomą CYP3A4 slopinimą, taip pat alektinibui, esant jo klinikinėms koncentracijoms, yra būdingos silpnos CYP3A4 ir CYP2B6 indukcinės savybės.

Skiriant kartotines 600 mg alektinibo dozes įtakos midazolamo (2 mg), jautraus CYP3A substrato, ekspozicijai nebuvo. Todėl kartu vartojamų CYP3A substratų dozės koreguoti nereikia.

Rizikos, kad gali būti aktyvuojami CYP2B6 ir pregnano X receptoriaus (PXR) reguliuojami fermentai (ne tik CYP3A4), visiškai atmesti negalima. Gali sumažėti kartu vartojamų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas.

P-gp substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, alektinibas ir jo pagrindinis veiklusis M4 metabolitas yra šalinimo nešiklio P-gp inhibitoriai. Todėl alektinibas ir M4 metabolitas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentracijas plazmoje. Kai Alecensa skiriamas kartu su P-gp substratais (pvz., digoksinu, dabigatranu, eteksilatu, topotekanu, sirolimuzu, everolimuzu, nilotinibu ir lapatinibu), rekomenduojama tinkamai stebėti pacientų būklę.

Krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. Breast cancer resistance protein, BCRP) substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, alektinibas ir M4 metabolitas yra šalinimo nešiklio BCRP inhibitoriai. Todėl alektinibas ir M4 metabolitas gali didinti kartu vartojamų BCRP substratų koncentracijas plazmoje. Kai Alecensa skiriamas kartu su BCRP substratais (pvz., metotreksatu, mitoksantronu, topotekanu ir lapatinibu), rekomenduojama tinkamai stebėti pacientų būklę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims būtina nurodyti, kad Alecensa vartojimo metu jos saugotųsi nuo pastojimo (žr. 4.4 skyrių).

Moteryų kontracepcija

Alecensa vartojančioms vaisingoms moterims būtina naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar bent 5 savaites po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vyrų kontracepcija

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos, būtina naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie alektinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Remiantis alektinibo veikimo mechanizmu, jo vartojant nėščioms moterims gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu Alecensa vartojančios moterys pastotų gydymo metu arba per 5 savaites po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo, jos turi kreiptis į gydytoją ir turi būti informuotos apie galimą žalingo poveikio vaisiui riziką.

Jeigu Alecensa vartojančių vyrų partnerės pastotų vyrų gydymosi metu arba per 3 mėnesius po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo, jie privalo kreiptis į gydytoją, o jų partnerės turi kreiptis medicininės konsultacijos, kadangi dėl galimo aneugeninio poveikio gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar alektinibas ir (arba) jo metabolitai išskiriami į motinos pieną. Rizikos žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Motinos turi būti informuotos, kad Alecensa vartojimo metu žindyti negalima.

Vaisingumas

Alektinibo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Bendrojo toksinio poveikio tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių reprodukciniams organams nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Alecensa gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kadangi Alecensa vartojimo metu pacientams gali pasireikšti simptomų sukelianti bradikardija (pvz., dėl to pasireikšti sinkopė, galvos svaigimas, hipotenzija) arba regėjimo sutrikimų, vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti duomenys atspindi Alecensa ekspoziciją 533 pacientams, kuriems buvo nustatytas rezekuotas arba išplitęs NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu. Šiems pacientams buvo skirta rekomenduojama po 600 mg du kartus per parą Alecensa dozė pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu, skiriant adjuvantinį rezekuoto NSLPV gydymą (BO40336, ALINA tyrimas) arba išplitusio NSLPV gydymą (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673 tyrimai). Išsami informacija apie klinikiniuose tyrimuose dalyvavusius tiriamuosius asmenis pateikiama 5.1 skyriuje.

BO40336 (ALINA; N = 128) klinikinio tyrimo metu Alecensa ekspozicijos trukmės mediana buvo 23,9 mėnesio. BO28984 (ALEX; N = 152) klinikinio tyrimo metu Alecensa ekspozicijos trukmės mediana buvo 28,1 mėnesio. II fazės klinikiniuose tyrimuose (NP28761, NP28673; N = 253) Alecensa ekspozicijos trukmės mediana buvo 11,2 mėnesių.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV, nustatytos ≥ 20 % dažniu) buvo vidurių užkietėjimas, raumenų skausmas, edema, anemija, išbėrimas, padidėjęs bilirubino kiekis, padidėjęs ALT aktyvumas ir padidėjęs AST aktyvumas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos klinikinių tyrimų (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) metu Alecensa vartojusiems pacientams pasireiškusios NRV.

3 lentelėje nurodytos NRV pateikiamos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamas poveikis nurodytas mažėjančio dažnio ir intensyvumo tvarka. Kiekvienoje dažnio ir pasireiškimo intensyvumo grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Alecensa klinikinių tyrimų (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N = 533) metu pasireiškusios NRV

Organų sistemų klasė NRV (pagal MedDRA klasifikaciją)	Alecensa N = 533	
	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	Dažnio kategorija (3-4-ojo laipsnių)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija ¹⁾	Labai dažnas	Dažnas
Hemolizinė anemija ²⁾	Dažnas	- *
Nervų sistemos sutrikimai		
Dizgeuzija ³⁾	Dažnas	Nedažnas
Akių sutrikimai		
Sutrikęs regėjimas ⁴⁾	Dažnas	- *
Širdies sutrikimai		
Bradikardija ⁵⁾	Labai dažnas	- *
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Intersticinė plaučių liga ar pneumonitas	Dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Nedažnas
Vėmimas	Labai dažnas	Nedažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas
Stomatitas ⁶⁾	Dažnas	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Padidėjęs AST aktyvumas	Labai dažnas	Dažnas
Padidėjęs ALT aktyvumas	Labai dažnas	Dažnas
Padidėjęs bilirubino kiekis ⁷⁾	Labai dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė NRV (pagal MedDRA klasifikaciją)	Alecensa N = 533	
	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	Dažnio kategorija (3-4-ojo laipsnių)
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas	Labai dažnas	Nedažnas
Vaistų sukelta kepenų pažeida ⁸⁾	Nedažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Bėrimas ⁹⁾	Labai dažnas	Dažnas
Padidėjęs jautrumas šviesai	Dažnas	Nedažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Mialgija ¹⁰⁾	Labai dažnas	Nedažnas
Padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje	Labai dažnas	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Ūminė inkstų pažeida	Nedažnas	Nedažnas ^{**}
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Dažnas	Nedažnas ^{**}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Edema ¹¹⁾	Labai dažnas	Nedažnas
Tyrimai		
Padidėjęs kūno svoris	Labai dažnas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hiperurikemija ¹²⁾	Dažnas	- [*]

* 3-4-ojo laipsnių NRV nebuvo stebėta.

** Įskaitant vieną 5-ojo sunkumo laipsnio reiškinį (stebėtą išplitusio NSLPV gydymo metu).

¹⁾ Įskaitant anemijos, sumažėjusios hemoglobino koncentracijos ir normochrominės normocitinės anemijos atvejus.

²⁾ Šių atvejų nustatyta BO40336 tyrimo metu (N = 128).

³⁾ Įskaitant dizgeuzijos, hipogeuzijos ir skonio sutrikimo atvejus.

⁴⁾ Įskaitant neryškaus matymo, regėjimo sutrikimo, stiklakūnio drumsčių, regėjimo aštrumo sumažėjimo, astenopijos, dvejinimosi, fotofobijos ir fotopsijos atvejus.

⁵⁾ Įskaitant bradikardijos ir sinusinės bradikardijos atvejus.

⁶⁾ Įskaitant stomatito ir burnos ertmės išopėjimo atvejus.

⁷⁾ Įskaitant padidėjusios bilirubino koncentracijos kraujyje, hiperbilirubinemijos, padidėjusios konjuguoto bilirubino koncentracijos ir padidėjusios nekonjuguoto kraujo bilirubino koncentracijos atvejus.

⁸⁾ Įskaitant du pacientus, kuriems nustatyta NRV pranešimuose buvo įvardyta naudojant MedDRA klasifikacijos terminą vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida, o taip pat vieną pacientą, kuriam pasireiškė 4-ojo laipsnio AST ar ALT aktyvumo padidėjimas ir kuriam atlikus kepenų biopsiją buvo patvirtinta vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida.

⁹⁾ Įskaitant išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, akneforminio dermatito, eritemos, išplitusio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčio išbėrimo, makulinio išbėrimo, eksfoliacinio išbėrimo ir eritematozinio išbėrimo atvejus.

¹⁰⁾ Įskaitant mialgijos, raumenų bei skeleto skausmo ir artralgijos atvejus.

¹¹⁾ Įskaitant periferinės edemos, edemos, generalizuotos edemos, akių vokų edemos, aplink akis esančių audinių edemos, veido edemos, lokalizuotos edemos, periferinio patinimo, veido patinimo, lūpų patinimo, patinimo, sąnarių patinimo ir akių vokų patinimo atvejus.

¹²⁾ Įskaitant hiperurikemijos ir padidėjusios šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje atvejus.

Atrinktų vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Visų klinikinių tyrimų metu IPL ar pneumonito atvejų pasireiškė 1,3 % Alecensa vartojusių pacientų, 0,4 % šių atvejų buvo 3-iojo sunkumo laipsnio, o dėl pasireiškusių IPL ar pneumonito atvejų gydymą visam laikui nutraukė 0,9 % pacientų. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnių IPL ar pneumonito atvejų Alecensa vartojusiems pacientams nebuvo pastebėta, tuo tarpu šių reiškinių nustatyta 2,0 % krizotinio vartojusių pacientų. Mirtį lėmusių IPL atvejų nė viename klinikiniame tyrime nenustatyta. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo pneumonitą rodančių plaučių simptomų pasireiškimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Visų klinikinių tyrimų metu trims pacientams buvo patvirtinta vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida (įskaitant du pacientus, apie kuriuos pranešta kaip patyrusius vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, ir vieną pacientą, kuriam nustatytas 4-ojo laipsnio AST ir ALT aktyvumo padidėjimas bei kuriam atlikus kepenų biopsiją buvo patvirtinta vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida). Visų klinikinių tyrimų metu Alecensa vartojusiems pacientams pasireiškė nepageidaujamų padidėjusio AST ir ALT aktyvumo atvejų (atitinkamai, 22,7 % ir 20,1 % pacientų). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių, o ≥ 3 -iojo laipsnio padidėjusio AST ir ALT aktyvumo atvejų pasireiškė, atitinkamai, 3,0% ir 3,2 % pacientų. Šių reiškinių paprastai pasireiškėdavo per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, jie dažniausiai buvo laikini ir praeidavo laikinai nutraukus Alecensa vartojimą (vaistinio preparato vartojimą nutraukė, atitinkamai, 2,3 % ir 3,6 % pacientų) arba sumažinus dozę (tai padaryta, atitinkamai, 1,7 % ir 1,5 % pacientų). Atitinkamai 1,1 % ir 1,3 % pacientų dėl padidėjusio AST ir ALT aktyvumo prirėkė visam laikui nutraukti gydymą Alecensa. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnių ALT arba AST aktyvumo padidėjimo atvejų nustatyta po 5 % Alecensa vartojusių pacientų, lyginant su atitinkamai 16 % ir 11 % dažniu krizotinio vartojusiems pacientams.

Nepageidaujamas bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 25,1 % visų klinikinių tyrimų metu Alecensa vartojusių pacientų. Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių; ≥ 3 -iojo laipsnio reiškinių nustatyta 3,4 % pacientų. Šių reiškinių paprastai pasireiškėdavo per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, jie dažniausiai buvo laikini ir daugumą jų praeidavo pakeitus vaistinio preparato dozę. 7,7 % pacientų dėl padidėjusios bilirubino koncentracijos prirėkė pakeisti vaistinio preparato dozę, o 1,5 % pacientų dėl padidėjusios bilirubino koncentracijos prirėkė visam laikui nutraukti gydymą Alecensa. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnių bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejų nustatyta 3,9 % Alecensa vartojusių pacientų, tuo tarpu krizotinio vartojusiųjų tarpe nepastebėta nė vieno tokio atvejo.

Alecensa klinikinių tyrimų metu vienam pacientui (0,2 %) nustatytas ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 kartus virš VNR ar daugiau kartu su tuo pat metu pasireiškusiu bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu 2 kartus virš VNR ar daugiau ir normaliu šarminės fosfatazės aktyvumu.

Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo kepenų funkcijos sutrikimo, įskaitant ALT, AST aktyvumo ir bendrojo bilirubino koncentracijos tyrimų atlikimą kaip nurodyta 4.4 skyriuje, o pacientų gydymą reikia koreguoti kaip nurodyta 4.2 skyriuje pateiktose rekomendacijose.

Bradikardija

Visų klinikinių tyrimų metu Alecensa vartojusiems pacientams nustatyta 1-ojo arba 2-ojo laipsnio bradikardijos atvejų (11,1 % dažnis). Nė vienam pacientui nepasireiškė ≥ 3 -iojo sunkumo laipsnio reiškinio. 102 iš 521 Alecensa vartojusio paciento (19,6 %), kuriam turimi kartotinių EKG duomenys, nustatytas retesnis kaip 50 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis po dozės suvartojimo. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 15 % Alecensa vartojusių pacientų nustatytas retesnis kaip 50 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis po dozės suvartojimo, lyginant su tokio reiškinio pasireiškimu 21 % vartojusiųjų krizotinio. Pacientams, kuriems pasireiškia simptominė bradikardija, gydymą reikia koreguoti kaip nurodyta 4.2 ir 4.4 skyriuose pateiktose rekomendacijose. Nė vienu atveju pasireiškus bradikardijai Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo.

Sunki mialgija ir KFK aktyvumo padidėjimas

Visų klinikinių tyrimų metu Alecensa vartojusiems pacientams nustatyta mialgijos atvejų (34,9 %), įskaitant raumenų skausmo (24,0 %), artralgijos (16,1 %) bei raumenų ir skeleto skausmo (0,9 %) atvejus. Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, o penkiems pacientams (0,9 %) pasireiškė 3-iojo laipsnio reiškiniai. Dėl pasireiškusių šių nepageidaujamų reiškinių Alecensa dozę reikėjo koreguoti devyniems pacientams (1,7 %); tačiau dėl šių mialgijos pasireiškimo atvejų Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo. Visų Alecensa klinikinių tyrimų metu KFK aktyvumo padidėjimas nustatytas 55,6 % iš 491 paciento, kuriam laboratoriškai buvo tirtas KFK aktyvumas. $\geq$ 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo dažnis buvo 5,5 %. Laiko iki $\geq$ 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo pasireiškimo mediana klinikinių tyrimų metu buvo 15 dienų. Dėl pasireiškusio KFK aktyvumo padidėjimo dozę prireikė koreguoti 5,3 % pacientų; tačiau dėl pasireiškusio KFK aktyvumo padidėjimo Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo. Klinikinio tyrimo BO28984 metu sunkių artralgijos atvejų nustatyta vienam pacientui (0,7 %) alektinibą vartojusių pacientų grupėje ir dviems pacientams (1,3 %) vartojusiųjų krizotinibo grupėje. $\geq$ 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo atvejų nustatyta 3,9 % Alecensa vartojusių pacientų ir 3,3 % vartojusiųjų krizotinibo.

Hemolizinė anemija

Klinikinių tyrimų metu hemolizinės anemijos atvejų nustatyta 3,1 % Alecensa vartojusių pacientų. Šie atvejai buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių (nesunkūs), ir dėl jų pasireiškimo gydymo nutraukti neprireikė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Poveikis virškinimo traktui

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos virškinimo traktui buvo vidurių užkietėjimas (38,6 %), pykinimas (17,4 %), viduriavimas (17,4 %) ir vėmimas (12,0 %). Daugelis šių atvejų buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo; nustatyta šių 3-iojo sunkumo laipsnio reiškinių: viduriavimas (0,9 %), pykinimas (0,4 %), vėmimas (0,2 %) ir vidurių užkietėjimas (0,4 %). Dėl šių atvejų pasireiškimo Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo. Laiko iki vidurių užkietėjimo, pykinimo, viduriavimo ir (arba) vėmimo pasireiškimo pradžios mediana visų klinikinių tyrimų metu buvo 21 diena. Po pirmojo gydymo mėnesio šių reiškinių pasireiškimo dažnis mažėjo. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu kiekvieno iš 3-iojo bei 4-ojo laipsnių pykinimo, viduriavimo ir vidurių užkietėjimo atvejų pasireiškė vienam pacientui (0,7 %) alektinibą vartojusiųjų grupėje, o 3-iojo bei 4-ojo laipsnių pykinimo, viduriavimo ir vėmimo atvejų dažnis krizotinibo vartojusių pacientų grupėje buvo atitinkamai 3,3 %, 2,0 % ir 3,3 %.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaisto perdozavusių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti ir skirti įprastines palaikomąsias priemones. Specifinio priešnuodžio Alecensa perdozavimo atveju nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitorius; ATC kodas – L01ED03.

Veikimo mechanizmas

Alektinibas yra labai selektyvus ir stiprus ALK bei pertvarkyto transfekcijos būdu (angl. *rearranged during transfection*, RET) geno tirozino kinazės inhibitorius. Iki klinikinių tyrimų duomenimis, ALK

tirozino kinazės aktyvumo slopinimas sukėlė nuoseklių signalų perdavimo mechanizmų (įskaitant signalo keitiklio ir transkripcijos aktyvintojo 3 [angl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT 3] ir fosfoinozotido 3-kinazės [angl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K] / proteinkinazės B [AKT] mechanizmų) blokavimą bei skatino vėžinių ląstelių žūtį (apoptozę).

Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis nustatytas alektinibo aktyvumas prieš mutavusias ALK fermento formas, įskaitant tas mutacijas, kurios atsakingos už atsparumo krizotinibui pasireiškimą. Nustatyta, kad pagrindiniam alektinibo metabolitui (M4) *in vitro* būdingas panašus aktyvumas ir stiprumas.

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, alektinibas nėra P-gp ar BCRP nešiklių substratas, o pastarieji abu yra kraujo ir smegenų barjero sudėtyje esantys šalinimo nešikliai. Todėl alektinibas gali patekti į centrinę nervų sistemą ir joje išlikti.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Adjuvantinis NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu gydymas po naviko rezekcijos

Alecensa veiksmingumas adjuvantiniam pacientų, kuriems nustatytas NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu, gydymui po radiklios naviko rezekcijos buvo nustatytas atlikus tarptautinį, atsitiktinių imčių, III fazės, atvirąjį klinikinį tyrimą (BO40336; ALINA). Į šį tyrimą buvo įtraukiami tie pacientai, kuriems nustatytas nuo IB stadijos (≥ 4 cm navikas) iki IIIA stadijos NSLPV pagal 7-osios versijos Tarptautinės vėžio kontrolės sąjungos ir Jungtinio Amerikos vėžio instituto (angl. *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC*) stadijų nustatymo sistemą, kuriems buvo nustatytas teigiamas ALK rodmuo, naudojant tyrimo centre atliekamą CE ženklinimą turintį ALK nustatymo tyrimą arba centralizuotai tiriant *Ventana* ALK (D5F3) imunohistocheminiu (IHC) tyrimo metodu.

Toliau nurodyti atrankos kriterijai apibrėžia pacientus, kuriems yra didelė ligos recidyvo rizika ir kurių duomenys įtraukti į terapinės indikacijos pagrindimą bei atspindi pacientų populiaciją su nuo IB stadijos (≥ 4 cm navikas) iki IIIA stadijos NSLPV pagal 7-osios versijos UICC/AJCC stadijų nustatymo kriterijus.

Šie kriterijai yra tokie: naviko dydis ≥ 4 cm; arba bet kokio dydžio navikas, kurį lydi arba N1, arba N2 būklė; arba navikas, išplintantis į krūtinės ląstos struktūras (tiesiogiai išplinta į parietalinę pleurą, krūtinės ląstos sieną, diafragmą, diafragmos nervą, tarpuplaučio pleurą, parietalinį perikardą, tarpuplautį, širdį, didžiąsias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, trachėjos keterą); arba navikas, kuris apima pagrindinį bronchą < 2 cm distaliau trachėjos keteros, tačiau neišplintantis į trachėjos keterą; arba navikas, kuris susijęs su viso plaučio atelektaze arba obstrukciniu pneumonitu; arba navikas, kurį sudaro atskiras (-i) pirminis (-ai) navikas (-i) toje pat skiltyje arba kitoje ipsilateralinėje skiltyje.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta N2 būklė, o navikas buvo išplitęs į tarpuplautį, širdį, didžiąsias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, trachėjos keterą, arba nustatyta atskiras (-ų) navikas (-ų) kitoje ipsilateralinėje skiltyje.

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems po naviko rezekcijos buvo paskirtas gydymas arba Alecensa, arba chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal rasę (azijiečiai ir ne azijiečiai) bei pagal ligos stadiją (IB, II ir IIIA). Alecensa buvo skiriamas per burną rekomenduojamomis dozėmis po 600 mg du kartus per parą, iš viso 2 metus arba iki ligos atsinaujinimo, arba iki netoleruojamo toksinio poveikio pasireišimo. Chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais buvo leidžiama į veną 4 ciklus, kurių kiekvieno trukmė buvo 21 diena, pagal vieną iš toliau nurodytų schemų:

75 mg/m² cisplatinos dozė 1-ąją dieną kartu su 25 mg/m² vinorelbino dozėmis 1-ąją ir 8-ąją dienomis;
75 mg/m² cisplatinos dozė 1-ąją dieną kartu su 1 250 mg/m² gemcitabino dozėmis 1-ąją ir 8-ąją dienomis;

75 mg/m² cisplatinos dozė 1-ąją dieną kartu su 500 mg/m² pemetreksedo doze 1-ąją dieną.

Jeigu pacientas netoleravo cisplatinos vaistinių preparatų, vietoje jų anksčiau nurodytuose deriniuose buvo skiriama karboplatinos, dozė apskaičiuojant pagal plotą po laisvosios karboplatinos koncentracijos plazmoje kitimo laiko atžvilgiu kreivę (AUC), kuri buvo AUC 5 mg/ml/min. arba AUC 6 mg/ml/min.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų įvertintas išgyvenamumo be ligos nustatymo (IBLN; angl. *disease-free survival*) rodmuo. IBLN buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinės atkrankos datos iki bet kurio iš toliau nurodytų reiškinų pasireiškimo datos: pirmojo dokumentuoto ligos atsinaujinimo, naujo pirminio NSLPV pasireiškimo arba mirties dėl bet kurios priežasties (priklausomai nuo to, kas pasireiškė anksčiau). Antrinės ir žvalgomosios veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir laikas iki ligos atsinaujinimo CNS arba mirties (CNS-IBLN).

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 257 pacientai: 130 pacientų atsitiktine tvarka buvo priskirti Alecensa vartojusiųjų grupei, o 127 pacientai atsitiktine tvarka buvo priskirti chemoterapijos grupei. Visų pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (intervalas: 26-87 metai), o 24 % pacientų buvo ≥ 65 metų, 52 % buvo moteriškosios lyties, 56 % pacientų buvo azijiečiai, 60 % pacientų niekada nebuvo rūkantys, 53 % pacientų funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo 0 balų, 10 % pacientų nustatyta IB stadijos liga, 36 % – II stadijos liga, o 54 % – IIIA stadijos liga.

ALINA klinikinio tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai patikimas IBLN rodmens pagerėjimas Alecensa vartojusiems pacientams, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirta chemoterapija, bei analizuojant II-IIIa stadijų ir IB (≥ 4 cm)-IIIa stadijų (ITT) pacientų populiacijas. IBLN analizės atlikimo metu BI rodmens duomenys dar buvo nepakankami, kai iš viso buvo nustatyta 2,3 % mirties atvejų. Išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 27,8 mėnesio Alecensa vartojusiųjų grupėje ir 28,4 mėnesio chemoterapijos grupėje.

IBLN rodmens veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje ir 1 pav.

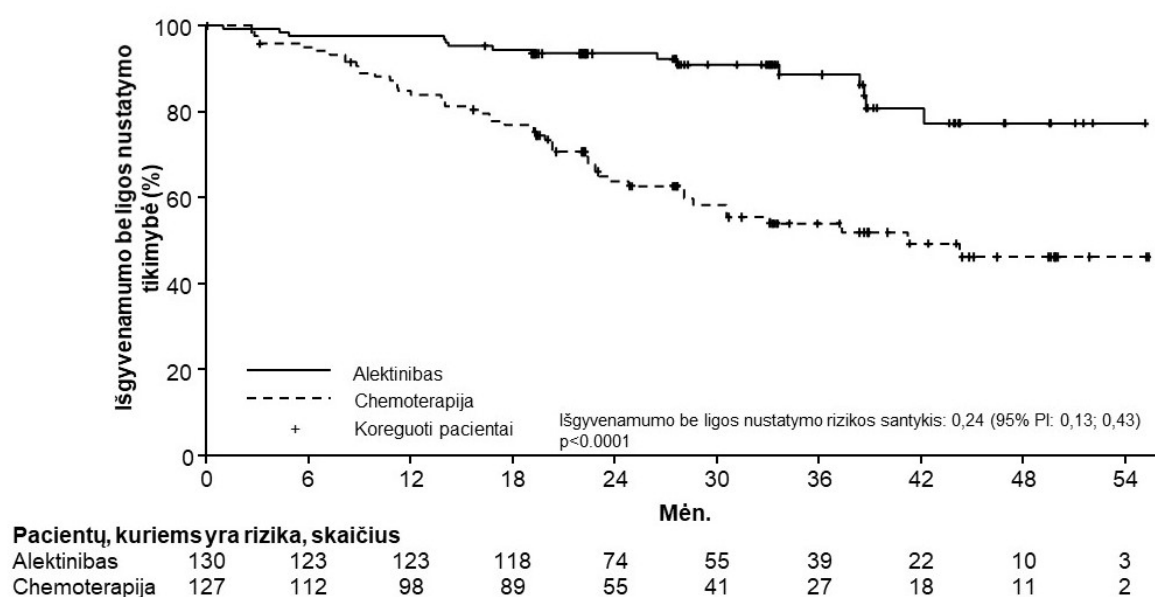
4 lentelė. Tyrėjų įvertinto IBLN rodmens rezultatai ALINA tyrimo duomenimis

Veiksmingumo rodmuo	II-IIIa stadijos		ITT populiacija	
	Alecensa N = 116	Chemoterapija N = 115	Alecensa N = 130	Chemoterapija N = 127
IBLN reiškinų skaičius (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
IBLN mediana (mėnesiai) (95 % PI)	NĮ (NĮ; NĮ)	44,4 (27,8; NĮ)	NĮ (NĮ; NĮ)	41,3 (28,5; NĮ)
Stratifikuotas RS (95 % PI)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
p reikšmė (<i>log-rank</i>)*	< 0,0001		< 0,0001	

IBLN – išgyvenamumas be ligos nustatymo; ITT – ketinti gydyti pacientai (angl. *Intent-to-Treat*); PI – pasikliautinasis intervalas; NĮ – neįvertinamas; RS – rizikos santykis.

*Stratifikuojant pagal rasę II-IIIa stadijų grupėje, stratifikuojant pagal rasę ir stadiją IB-IIIa stadijų grupėje.

1 pav. Tyrėjų įvertinto IBLN rodmens *Kaplan-Meier* kreivė ITT populiacijoje



Išplitusio NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu gydymas

Anksčiau negydyti pacientai

Alecensa saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami pasaulinio atsitiktinių imčių III fazės atvirojo klinikinio tyrimo (BO28984, ALEX) metu; šiame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo nustatytas NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu ir kurie anksčiau nevartojo ALK inhibitorių. Prieš įtraukiant į šį tyrimą, visiems pacientams centralizuotu būdu privalėjo būti ištirti audinių mėginiai ir nustatyta teigiama ALK baltymo ekspresija; ištyrimui naudotas *Ventana* anti-ALK (D5F3) imunohistocheminis tyrimo metodas.

Į šį III fazės tyrimą buvo įtraukti iš viso 303 pacientai, atsitiktine tvarka 151 pacientas buvo priskirtas krizotinibo vartojimo grupei, o 152 pacientai buvo priskirti Alecensa grupei; pastarosios grupės pacientams Alecensa buvo skiriamas per burną rekomenduojamomis dozėmis po 600 mg du kartus per parą.

Atsitiktinės atrankos stratifikavimo veiksniai buvo funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę (0/1 balas arba 2 balai), rasė (azijiečiai arba ne azijiečiai) ir metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS) nustatymas tyrimo pradžioje („Taip“ arba „Ne“). Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatytas naudingesnis Alecensa poveikis, lyginant su krizotinibu, remiantis tyrėjų įvertintu Išgyvenimo ligai neprogresuojant (ILNP) rodikliu, naudojant Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST; versija 1.1). Alecensa vartojusiųjų grupės pacientams pradiniai demografiniai duomenys ir pradinės ligos ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana – 58 metai (atitinkamai, krizotinibo grupėje – 54 metai), 55 % pacientų buvo moteriškosios lyties (krizotinibo grupėje – 58 %), 55 % pacientų buvo ne azijiečiai (krizotinibo grupėje – 54 %), 61 % pacientų anksčiau nebuvo rūkę (krizotinibo grupėje – 65 %), 93 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 arba 1 balas (krizotinibo grupėje – 93 %), 97 % pacientų nustatyta IV stadijos liga (krizotinibo grupėje – 96 %), 90 % pacientų nustatyta adenokarcinomos histologinė struktūra (krizotinibo grupėje – 94 %), 40 % pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių CNS (krizotinibo grupėje – 38 %) ir 17 % pacientų anksčiau buvo skirta CNS radioterapija (krizotinibo grupėje – 14 %).

Atliekant pirminę duomenų analizę, buvo pasiekta pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis, t. y., nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis tyrėjų įvertintas ILNP rodiklis. Tyrimo veiksmingumo

duomenų apibendrinimas pateikiamas 5 lentelėje, o tyrėjų įvertintų ILNP rodiklių *Kaplan-Meier* kreivė pateikiama 2 pav.

5 lentelė. BO28984 (ALEX) tyrimo metu gautų veiksmingumo rezultatų santrauka

	Krizotinibas N = 151	Alecensa N = 152
Stebėjimo trukmės mediana (mėnesiai)	17,6 (ribos 0,3 – 27,0)	18,6 (ribos 0,5 – 29,0)
Pagrindinis veiksmingumo rodmuo		
ILNP (TYR) Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	102 (68 %)	62 (41 %)
Trukmės mediana (mėnesiai) [95 % PI]	11,1 [9,1; 13,1]	NĮ [17,7; NĮ]
RS [95 % PI] Stratifikuota <i>log-rank</i> p reikšmė		0,47 [0,34, 0,65] p < 0,0001
Antriniai veiksmingumo rodmenys		
ILNP (NVK)* Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	92 (61 %)	63 (41 %)
Trukmės mediana (mėnesiai) [95 % PI]	10,4 [7,7; 14,6]	25,7 [19,9; NĮ]
RS [95 % PI] Stratifikuota <i>log-rank</i> p reikšmė		0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001
Laikas iki metastazių CNS progresavimo (NVK)*, ** Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
Priežastiniai specifinis RS [95 % PI] Stratifikuota <i>log-rank</i> p reikšmė		0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001
Kumuliacinis metastazių CNS progresavimo dažnis per 12 mėnesių (NVK) [95 % PI]	41,4 % [33,2; 49,4]	9,4 % [5,4; 14,7]
OAD (TYR)*, *** Pacientai, kuriems nustatytas atsakas, n (%) [95 % PI]	114 (75,5 %) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Bendras išgyvenimas* Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	40 (27 %)	35 (23 %)
Trukmės mediana (mėnesiai) [95 % PI]	NĮ [NĮ; NĮ]	NĮ [NĮ; NĮ]
RS [95 % PI]		0,76 [0,48; 1,20]

	Krizotinibas N = 151	Alecensa N = 152
Atsako trukmė (TYR) Trukmės mediana (mėnesiais) [95 % PI]	N = 114 11,1 [7,9; 13,0]	N = 126 NĮ [NĮ; NĮ]
CNS-OAD pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojamų metastazių CNS Pacientai, kuriems nustatytas CNS atsakas, n (%) [95 % PI] CNS-VA, n (%) CNS-AT, mediana (mėnesiais) [95 % PI]	N = 22 11 (50,0 %) [28,2; 71,8] 1 (5 %) 5,5 [2,1, 17,3]	N = 21 17 (81,0 %) [58,1; 94,6] 8 (38 %) 17,3 [14,8, NĮ]
CNS-OAD pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojamų ir neišmatuojamų metastazių CNS (NVK) Pacientai, kuriems nustatytas CNS atsakas, n (%) [95 % PI] CNS-VA n (%) CNS-AT, mediana (mėnesiais) [95 % PI]	N = 58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0] 5 (9 %) 3,7 [3,2, 6,8]	N = 64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5] 29 (45 %) NĮ [17,3, NĮ]

* Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys yra hierarchinės duomenų analizės dalis.

** Metastazių CNS progresavimo, sisteminio progresavimo ir mirčių konkurencinė rizikos analizė, kai šie reiškiniai yra konkuruojantys.

*** 2 pacientams krizotinibo vartojusiųjų grupėje ir 6 pacientams alektinibo grupėje nustatytas VA.

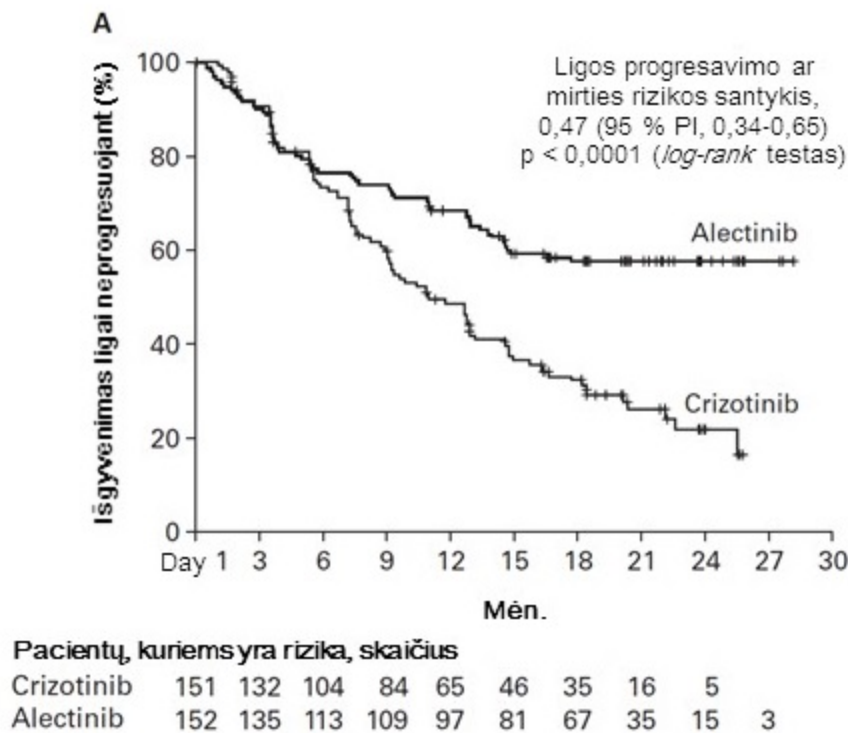
AT – atsako trukmė; CNS – centrinė nervų sistema; ILNP – išgyvenimas ligai neprogresuojant;

NĮ – neįvertinamas; NVK – Nepriklausomas vertinimo komitetas; OAD – objektyvaus atsako dažnis;

PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis; TYR – tyrėjas; VA – visiškas atsakas.

ILNP rodiklio pagerėjimas buvo panašus tiek pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta metastazių CNS (rizikos santykis [RS] = 0,40, 95 % pasikliautinis intervalas [PI]: 0,25-0,64; ILNP mediana Alecensa grupėje – neįvertinamas [NĮ], 95 % PI: 9,2-NĮ; ILNP mediana krizotinibo grupėje = 7,4 mėnesio, 95 % PI: 6,6-9,6), tiek ir tiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje metastazių CNS nustatyta nebuvo (RS = 0,51, 95 % PI: 0,33-0,80; ILNP mediana Alecensa grupėje – NĮ, 95 % PI: NĮ, NĮ; ILNP mediana krizotinibo grupėje = 14,8 mėnesio, 95 % PI: 10,8-20,3); tai rodo naudingesnį Alecensa poveikį, lyginant su krizotinibu, abejuose pacientų pogrupiuose.

2 pav. BO28984 (ALEX) tyrimo metu nustatyto Tyrėjų įvertinto ILNP rodiklio Kaplan Meier kreivė



Anksčiau krizotinibu gydyti pacientai

Alecensa saugumas ir veiksmingumas gydant NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergančius pacientus, kurie anksčiau gydyti krizotinibu, buvo ištirti atlikus du I/II fazės klinikinius tyrimus (NP28673 ir NP28761 tyrimus).

NP28673 tyrimas

NP28673 tyrimas buvo I/II fazės, vienos šakos, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo išplitusiu NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergantys pacientai, kuriems liga progresavo skiriant gydymą krizotinibu. Be to, kartu su krizotinibu pacientams anksčiau galėjo būti skirta ir chemoterapija. Į II fazės tyrimo dalį iš viso buvo įtraukti 138 pacientai, kuriems buvo skirta rekomenduojama geriamoji 600 mg du kartus per parą Alecensa dozė.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo Alecensa veiksmingumo vertinimas pagal Objektyvaus atsako dažnį (OAD) bendrojoje populiacijoje (kurią sudarė anksčiau citotoksinę chemoterapiją vartoję pacientai ir šios chemoterapijos nevartoję pacientai); OAD rodiklį nustatė centralizuotas Nepriklausomas vertinimo komitetas (NVK) pagal RECIST kriterijus (versija 1.1). Kita pagrindinė vertinamoji baigtis buvo OAD rodiklio vertinimas tik pacientams, anksčiau vartojusiems citotoksinę chemoterapiją; šį rodiklį taip pat nustatė centralizuotas NVK remdamasis RECIST 1.1 kriterijais. Apskaičiuotojo OAD rodiklio žemesnioji pasikliautinio intervalo vertė, didesnė nei iš anksto pasirinkta 35 % riba, rodo pasiektą statistškai reikšmingą rezultatą.

Pacientų demografiniai duomenys atitiko įprastinius NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergančiųjų populiacijos duomenis. Bendrosios tyrimo populiacijos demografiniai duomenys buvo tokie: 67 % sudarė europidai, 26 % azijiečiai, 56 % buvo moterys, o amžiaus mediana buvo 52 metai. Daugelis pacientų anksčiau nerūkė (70 %). Prieš įtraukiant į klinikinį tyrimą funkcinė būklė pagal ECOG skalę 90,6 % pacientų buvo įvertinta 0 arba 1, o 9,4 % pacientų – 2. Įtraukimo į tyrimą metu 99 % pacientų buvo nustatyta IV stadijos liga, 61 % – nustatyta metastazių galvos smegenyse, o 96 % pacientų navikas buvo klasifikuojamas kaip adenokarcinoma. Iš visų į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų 20 % nustatytas ligos progresavimas skiriant ankstesnį gydymą tik krizotinibu, o 80 % nustatytas ligos progresavimas skiriant gydymą krizotinibu kartu su bent vienu chemoterapijos režimu.

NP28761 tyrimas

NP28761 tyrimas buvo I/II fazės, vienos šakos, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo išplitusiu NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergantys pacientai, kuriems liga progresavo skiriant gydymą krizotinibu. Be to, kartu su krizotinibu pacientams anksčiau galėjo būti skirta ir chemoterapija. Į II fazės tyrimo dalį iš viso buvo įtraukti 87 pacientai, kuriems buvo skirta rekomenduojama geriamoji 600 mg du kartus per parą Alecensa dozė.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo Alecensa veiksmingumo vertinimas pagal OAD; šį rodiklį nustatė centralizuotas NVK pagal RECIST 1.1 kriterijus. Apskaičiuotojo OAD rodiklio žemesnioji pasikliautinojo intervalo vertė, didesnė nei iš anksto pasirinkta 35 % riba, rodo pasiektą statistiškai reikšmingą rezultatą.

Pacientų demografiniai duomenys atitiko įprastinius NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergančiųjų populiacijos duomenis. Bendrosios tyrimo populiacijos demografiniai duomenys buvo tokie: 84 % sudarė europidai, 8 % azijiečiai, 55 % buvo moterys. Pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai. Daugelis pacientų anksčiau nerūkė (62 %). Prieš įtraukiant į klinikinį tyrimą funkcinė būklė pagal ECOG skalę 89,7 % pacientų buvo įvertinta 0 arba 1, o 10,3 % pacientų – 2. Įtraukimo į tyrimą metu 99 % pacientų buvo nustatyta IV stadijos liga, 60 % – nustatyta metastazių galvos smegenyse, o 94 % pacientų navikas buvo klasifikuojamas kaip adenokarcinoma. Iš visų į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų 26 % nustatytas ligos progresavimas skiriant ankstesnį gydymą tik krizotinibu, o 74 % nustatytas ligos progresavimas skiriant gydymą krizotinibu kartu su bent vienu chemoterapijos režimu.

NP28673 ir NP28761 tyrimų metu nustatytų pagrindinių veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta 6 lentelėje. Apibendrintos centrinės nervų sistemos (CNS) vertinamųjų baigčių analizės santrauka pateikta 7 lentelėje.

6 lentelė. NP28673 ir NP28761 tyrimų veiksmingumo rezultatai

	NP28673 Po 600 mg Alecensa du kartus per parą	NP28761 Po 600 mg Alecensa du kartus per parą
Stebėjimo trukmės mediana (mėnesiai)	21 (svyravo nuo 1 iki 30)	17 (svyravo nuo 1 iki 29)
Pagrindiniai veiksmingumo rodmenys		
OAD (NVK) Įvertinto atsako populiacijoje Pacientai, kuriems nustatytas atsakas, N (%) [95 % PI]	N = 122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
OAD (NVK) pacientams, kuriems anksčiau skirta chemoterapija Pacientai, kuriems nustatytas atsakas, N (%) [95 % PI]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Antriniai veiksmingumo rodmenys		
AT (NVK) Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius N (%) Mediana (mėnesiai) [95 % PI]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2, 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9, NĮ]
ILNP (NVK) Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius N (%) Trukmės mediana (mėnesiai) [95 % PI]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6, 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3, 12,6]

AT – atsako trukmė; ILNP – išgyvenimas ligai neprogresuojant; NĮ – neįvertinamas; NVK – nepriklausomas vertinimo komitetas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; PI – pasikliautinis intervalas.

^a 16 pacientų liga prieš įtraukiant į tyrimą buvo neišmatuojama pagal NVK vertinimą, todėl šie pacientai nebuvo įtraukti į NVK įvertinto atsako populiaciją.

^b 20 pacientų liga prieš įtraukiant į tyrimą buvo neišmatuojama pagal NVK vertinimą, todėl šie pacientai nebuvo įtraukti į NVK įvertinto atsako populiaciją.

OAD vertinimo rezultatai NP28673 ir NP28761 tyrimų metu buvo nuoseklūs visuose pacientų pogrupiuose (ypatingai atsižvelgiant į nedidelį pacientų skaičių kai kuriuose pogrupiuose); šie pogrupiai buvo sudaryti pagal prieš pradedant tyrimą apibrėžtas pacientų ypatybes, pavyzdžiui, amžių, lytį, rasę, funkcinę būklę pagal ECOG skalę, metastazių buvimą CNS ir anksčiau skirtą chemoterapiją.

7 lentelė. CNS vertinamųjų baigčių vertinimo santrauka apibendrinus NP28673 ir NP28761 tyrimų duomenis

CNS rodmenys (NP28673 ir NP28761 tyrimų duomenys)	Po 600 mg Alecensa du kartus per parą
Pacientai, kuriems prieš pradedant tyrimą nustatyta išmatuojamų CNS pažeidimų	N = 50
CNS OAD (NVK)	32 (64,0%)
Pacientai, kuriems nustatytas atsakas (%)	[49,2%, 77,1%]
[95 % PI]	11 (22,0%)
Visiškas atsakas	21 (42,0%)
Dalinis atsakas	
CNS AT (NVK)	N = 32
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	18 (56,3%)
Mediana (mėnesiais)	11,1
[95 % PI]	[7,6, NĮ]

AT – atsako trukmė; NĮ – neįvertinamas; NVK – nepriklausomas vertinimo komitetas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; PI – pasikliautinis intervalas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Alecensa tyrimų su visais plaučių karcinoma (smulkiųjų ląstelių ir nesmulkiųjų ląstelių karcinoma) sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyti alektinibo ir jo pagrindinio veikiojo metabolito (M4) farmakokinetikos rodikliai NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergantiems pacientams ir sveikiems asmenims. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, alektinibo C_{max} , C_{min} ir AUC_{0-12hr} rodiklių geometrinių vidurkių reikšmės (kintamumo koeficientas %) nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai atitinkamai lygios maždaug 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) ir 7 430 ng*h/ml (45,7 %). M4 metabolito C_{max} , C_{min} ir AUC_{0-12hr} rodiklių geometrinių vidurkių reikšmės nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai atitinkamai lygios maždaug 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) ir 2 810 ng*h/ml (45,9 %).

Absorbcija

NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu sergantiems pacientams per burną pavartojus 600 mg du kartus per parą dozę valgio metu, laikas iki didžiausios absorbuoto alektinibo koncentracijos susidarymo T_{max} buvo pasiektas maždaug po 4-6 valandų.

Vartojant kartotines 600 mg du kartus per parą dozes, alektinibo pusiausvyrinė apykaita nusistovi per 7 paras. Nustatyta, kad vartojant 600 mg du kartus per parą dozes akumuliacijos santykis buvo maždaug 6 kartai. Populiacinės farmakokinetikos (FK) analizės duomenys pagrindžia, kad farmakokinetikos rodikliai yra proporcingi dozei, kai vartojamos nuo 300 mg iki 900 mg alektinibo dozės valgio metu.

Nustatyta, kad sveikiems asmenims absoliutus alektinibo kapsulių biologinis prieinamumas vartojant valgio metu buvo 36,9 % (90 % PI: 33,9 %, 40,3 %).

Per burną pavartojus vienkartinę 600 mg dozę kartu su daug riebalų turinčiu labai kaloringu maistu, alektinibo ir M4 metabolito ekspozicija padidėjo maždaug 3 kartus, lyginant su ekspozicijos rodikliais vaistinio preparato vartojant nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Alektinibas ir pagrindinis jo metabolitas M4 stipriai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 99 %), ir tai nepriklauso nuo veikliosios medžiagos koncentracijos. Susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, alektinibo ir M4 metabolito koncentracijų žmogaus kraujyje ir plazmoje santykių vidurkiai *in vitro*, atitinkamai, yra 2,64 ir 2,50.

Alektinibo leidžiant į veną (i.v.) ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, preparato pasiskirstymo tūrio (V_{ss}) geometrinis vidurkis buvo 475 l, o tai rodo ekstensyvų pasiskirstymą audiniuose.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, alektinibas nėra P-gp substratas. Alektinibas ir jo M4 metabolitas nėra BCRP ar organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *organic anion-transporting polypeptide* – OATP) 1B1/B3 substratais.

Biotransformacija

In vitro metabolizmo tyrimų duomenys rodo, kad CYP3A4 yra svarbiausias CYP izofermentas, dalyvaujantis alektinibo ir jo pagrindinio metabolito M4 metabolizmo procesuose; apskaičiuota, kad nuo CYP3A poveikio priklauso 40-50 % alektinibo metabolizmo. Masės pusiausvyros tyrimo žmogui rezultatai rodo, kad alektinibas ir M4 metabolitas yra svarbiausios plazmoje cirkuliuojančios vaistinio preparato dalys, kurios sudaro 76 % bendrojo radioaktyvumo plazmoje. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai metabolito ir pirminės medžiagos santykio geometrinis vidurkis yra 0,399.

Atlikus *in vitro* tyrimus ir ištyrus sveikų savanorių plazmą nustatytas mažiau reikšmingas M1b metabolitas. Tikėtina, kad M1b metabolito ir jo antraeilio izomero M1a susidarymą katalizuoja CYP izofermentų derinys (įskaitant kitokius nei CYP3A izofermentus) ir aldehiddehidrogenazė (ALDH).

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad susidarant kliniškai reikšmingoms vaistinio preparato koncentracijoms nei alektinibas, nei pagrindinis jo veiklusis metabolitas (M4) neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6. *In vitro* tyrimų duomenimis, alektinibas, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, neslopino OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ar OCT2.

Eliminacija

Sveikiems asmenims per burną pavartojus vienkartinę ^{14}C -žymėto alektinibo dozę, didžioji radioaktyviu izotopu žymėtos medžiagos dalis pasišalino su išmatomis (atgavimo vidurkis 97,8 %) ir tik nedidelė dalis buvo šalinama su šlapimu (atgavimo vidurkis 0,46 %). Su išmatomis buvo pašalinama nepakitusio alektinibo ir M4 metabolito pavidalu, atitinkamai, 84 % ir 5,8 % suvartotos dozės dalies.

Remiantis populiacinės FK analizės duomenimis apskaičiuota, kad tariamas alektinibo klirensas (CL/F) buvo 81,9 l/val. Apskaičiuotojo individualaus alektinibo pusinės eliminacijos periodo geometrinis vidurkis buvo 32,5 valandos. Atitinkamos M4 metabolito reikšmės buvo 217 l/val. ir 30,7 valandos.

Farmakokinetikos rodikliai ypatingų populiacijų pacientams

Sutrikusi inkstų veikla

Su šlapimu pašalinami tik nereikšmingi nepakitusių alektinibo ir jo veikliojo metabolito M4 kiekiai (< 0,2 % suvartotos dozės). Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijos buvo panašios tiek pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, tiek asmenims, kurių inkstų veikla yra normali. Alektinibo farmakokinetika nebuvo tirta pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas.

Sutrikusi kepenų veikla

Kadangi alektinibas daugiausia eliminuojamas vykstant metabolizmui kepenyse, dėl kepenų veiklos sutrikimo gali padidėti alektinibo ir (arba) pagrindinio jo metabolito M4 koncentracijos plazmoje. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijos buvo panašios tiek pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, tiek asmenims, kurių kepenų veikla yra normali.

Vienkartinę 300 mg alektinibo dozę paskyrus per burną asmenims, kuriems buvo sunkus (*Child-Pugh* C klasės) kepenų veiklos sutrikimas, alektinibo $C_{\max}$ rodiklis išliko toks pat, o AUC_{inf} rodiklis padidėjo 2,2 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais palyginamiesiems sveikiems tiriamiesiems asmenims. M4 metabolito $C_{\max}$ ir AUC_{inf} rodikliai buvo atitinkamai 39 % ir 34 % mažesni. Dėl to jungtinės alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijos rodmuo (AUC_{inf}) pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas, buvo 1,8 karto didesnis, lyginant su atitinkamais sveikais tiriamaisiais asmenimis.

Į kepenų veiklos sutrikimų turinčių pacientų tyrimą taip pat buvo įtraukta pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasės), grupė. Šios grupės pacientams stebėta nedaug padidėjusi alektinibo ekspozicija, lyginant su atitinkamais sveikais tiriamaisiais asmenimis. Tačiau tiriamųjų asmenų, kuriems buvo *Child-Pugh* B klasės kepenų veiklos sutrikimas, grupėje paprastai nebuvo nustatoma pakitusių bilirubino ar albumino koncentracijų bei protrombino laiko rodmenų, o tai rodo, kad šie asmenys gali neviseškai atspindėti pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas su sumažėjusia metabolizmo funkcija, grupę.

Amžiaus, kūno svorio, rasės ir lyties įtaka

Pacientų amžius, kūno svoris, rasė ir lytis neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminiams alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijoms. Į klinikinius tyrimus įtrauktų pacientų kūno svoris buvo nuo 36,9 kg iki 123 kg. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą ypatingai didelio kūno svorio (>130 kg) pacientams nėra (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninis poveikis

Alektinibo kancerogeninio potencialo tyrimai neatlikti.

Mutageninis poveikis

Alektinibas nesukėlė mutageninio poveikio bakterijų atvirkštinių mutacijų (*Ames*) tyrime *in vitro*, tačiau nedaug padidino aberacijų skaičių *in vitro* citogenetiniame tyrime naudojant kuniškojo žiurkėno plaučių ląsteles (CHL) su metaboline aktyvacija bei nedaug padidino mikrobranduolių skaičių žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrime. Mikrobranduolių indukcijos mechanizmas buvo susijęs su nenormalia chromosomų segregacija (aneugeniniu poveikiu), o ne su klastogeniniu poveikiu chromosomoms.

Vaisingumo sutrikdymas

Alektinibo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Bendrojo toksinio poveikio tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių reprodukciniams organams nenustatyta. Pastarieji tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, kai ekspozicijos gyvūnams buvo lygios arba, atitinkamai, 2,6 karto ir 0,5 karto didesnės nei žmogaus organizme susidaranti ekspozicija (išmatuota pagal ploto po koncentracijos laiko atžvilgiu kreivę [angl. *area under the curve*, AUC]), skiriant rekomenduojamą 600 mg du kartus per parą dozę.

Teratogeninis poveikis

Paskyrus alektinibo vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas toksinis poveikis jų embrionams ir vaisiams. Vaikingoms žiurkėms alektinibas sukėlė embrionų ir vaisių praradimą (persileidimą), kai ekspozicija buvo 4,5 karto didesnė nei susidaranti ekspozicija žmogui pagal AUC, ir nustatytas per mažas vaisių dydis kartu su sulėtėjusiu kaulėjimu bei nedideliais organų apsigimimais, kai ekspozicija buvo 2,7 karto didesnė nei susidaranti ekspozicija žmogui pagal AUC. Vaikingoms triušių patelėms alektinibas sukėlė embrionų ir vaisių praradimą, per mažą vaisių dydį ir padidėjusį skeleto apsigimimų dažnį, kai ekspozicija buvo 2,9 karto didesnė nei susidaranti ekspozicija žmogui pagal AUC vartojant rekomenduojamą dozę.

Kitas poveikis

Alektinibas absorbuoja tarp 200 nm ir 400 nm bangos ilgio ultravioletinius (UV) spindulius, ir atlikus graužikų fibroblastų kultūros apšvitinimo UVA spinduliais saugumo savybių tyrimą *in vitro*, nustatytas fototoksinis potencialas.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų duomenimis nustatyta, kad susidarant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms tiek žiurkėms, tiek beždžionėms vaistinio preparato poveikio organai taikiniai yra šie (tačiau neapsiribojant tik nurodytaisiais): eritroidinė sistema, virškinimo traktas ir kepenų, tulžies pūslės bei latakų sistema.

Pastebėta pakitusi eritrocitų morfologija, kai gyvūnų organizmuose preparato ekspozicija buvo lygi ar 10-60 % didesnė nei žmogaus organizme susidaranti ekspozicija (remiantis AUC), skiriant rekomenduojamą dozę. Abiejų rūšių gyvūnų virškinimo trakto gleivinėje nustatyta padidėjusių proliferacijos zonų, kai gyvūnų organizmuose preparato ekspozicija buvo lygi ar 20-120 % didesnė nei žmogaus organizme susidaranti ekspozicija (remiantis AUC), skiriant rekomenduojamą dozę. Žiurkėms ir (arba) beždžionėms nustatyti padidėjęs kepenų šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas ir padidėjusi tiesioginio bilirubino koncentracija, taip pat tulžies latako epitelio vakuolizacija, degeneracija ar nekrozė ir hepatocitų padidėjimas ar židininė nekrozė kai gyvūnų organizmuose preparato ekspozicija buvo lygi ar 20-30 % didesnė nei žmogaus organizme susidaranti ekspozicija (remiantis AUC), skiriant rekomenduojamą dozę.

Beždžionėms pastebėtas nežymus kraujospūdį mažinantis poveikis, kai ekspozicija buvo maždaug lygi kliniškai reikšmingai ekspozicijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas
Hidroksipropilceliuliozė
Natrio laurilsulfatas
Magnio stearatas
Karmeliozės kalcio druska

Kapsulės kevalas

Hipromeliozė
Karagenanas
Kalio chloridas
Titano dioksidas (E171)
Kukurūzų krakmolas
Karnaubo vaškas

Spausdinimo rašalas

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)
Karnaubo vaškas
Baltasis šelakas
Glicerolio monooleatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliukai

Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/aliuminio (PA/Al/PVC/Al) folijos lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 8 kietąsias kapsules.

Pakuotės dydis: 224 (4 pakuotės po 56) kietosios kapsulės.

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir drėgmę sugeriančia medžiaga.

Pakuotės dydis: 240 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/001

EU/1/16/1169/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. vasario 16 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. liepos 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
 - kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- ### • Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau įvertinti Alecensa monoterapijos veiksmingumą, skiriant adjuvantiniam gydymui po radiklios naviko rezekcijos suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas nuo IB stadijos (≥ 4 cm) iki IIIA stadijos NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu, registruotojas turi pateikti toliau nurodytus BO40336 tyrimo rezultatus:	
• Atnaujintus aprašomuosius IBLN rodmens ir aprašomuosius BI rodmens rezultatus;	2025 m. III ketvirtis
• 5 metų išgyvenamumo stebėjimo rezultatus.	2027 m. III ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
alektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra alektinibo hidrochlorido, atitinkančio 150 mg alektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir natrio. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

224 (4 pakuotės po 56) kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/16/1169/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

alecensa

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
TARPINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
alektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra alektinibo hidrochlorido, atitinkančio 150 mg alektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir natrio. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

56 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/16/1169/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

alecensa

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
alektinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
alektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra alektinibo hidrochlorido, atitinkančio 150 mg alektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir natrio. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

240 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

alecensa

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
alektinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra alektinibo hidrochlorido, atitinkančio 150 mg alektinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir natrio. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

240 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės alektinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Alecensa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Alecensa
3. Kaip vartoti Alecensa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Alecensa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Alecensa ir kam jis vartojamas

Kas yra Alecensa

Alecensa yra priešvėžinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos alektinibo.

Kam Alecensa vartojamas

Alecensa vartojamas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra tam tikro tipo plaučių vėžys, vadinamas „nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu“ („NSLPV“), ir kai vėžys turi „teigiamą ALK rodmenį“ – tai reiškia, kad vėžio ląstelėse tam tikrame gene, kuris gamina fermentą, vadinamą ALK (anaplazinės limfomos kinaze), yra koduojama klaidinga informacija; žr. toliau poskyrį „Kaip Alecensa veikia“.

Alecensa Jums gali būti paskirtas:

- po to, kai vėžys Jums buvo pašalintas chirurginiu būdu, t. y. skiriant gydymą po operacijos (adjuvantinį gydymą), arba
- kaip pirmaeilis plaučių vėžio gydymas, kai vėžys išplito į kitas organizmo sritis (išplitusio vėžio atveju), arba tuomet, jeigu Jums anksčiau buvo skirtas gydymas vaistu, kurio sudėtyje yra krizotinibo.

Kaip Alecensa veikia

Alecensa blokuoja fermento, vadinamo „ALK tirozino kinaze“, poveikį. Pakitusios šio fermento formos (dėl klaidingos jį gaminančiame gene koduojamos informacijos) padeda skatinti vėžinių ląstelių augimą. Vartojant Alecensa, vėžio augimas Jums gali sulėtėti arba sustoti, taip pat šis vaistas gali apsaugoti, kad navikas neatsinaujintų po jo chirurginio pašalinimo. Šis vaistas taip pat gali padėti sumažinti Jūsų vėžio dydį.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Alecensa veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Alecensa

Alecensa vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija alektinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate tikri, ar ši sąlyga Jums tinka, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Alecensa.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Alecensa:

- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo skrandžio ar žarnyno sutrikimų, pavyzdžiui, buvo skrandžio ar žarnyno prakiurimas (perforacija), arba jeigu Jums yra pilvo ertmės uždegimą sukeliančių būklių (divertikulitas), arba jeigu Jums vėžys išplito į pilvo ertmę (yra metastazių). Tokiais atvejais gali būti, jog Alecensa gali didinti žarnų sienelės prakiurimo atsiradimo riziką;
- jeigu Jums nustatytas paveldimas sutrikimas, vadinamas „galaktozės netoleravimu“, „įgimtu laktazės stygiumi“ arba „gliukozės ir galaktozės malabsorbcija“.

Jeigu nesate tikri, ar ši sąlyga Jums tinka, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Alecensa.

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jeigu po Alecensa vartojimo Jums pasireikštų bet kurių iš žemiau išvardintų simptomų:

- stiprus skrandžio ar pilvo skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, pilvo įtempimas ar pūtimas, tai gali būti žarnų sienelės prakiurimo simptomai.

Alecensa gali sukelti šalutinį poveikį, apie kurį turite nedelsiant pasakyti gydytojui. Šis poveikis yra toks:

- kepenų pažeida (toksinis poveikis kepenims). Gydytojas atliks Jūsų kraujo tyrimus prieš pradėdant gydymą, po to kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir vėliau rečiau. Šių tyrimų rezultatai parodys, ar Alecensa vartojimo metu Jums nepasireiškia kokių nors kepenų veiklos sutrikimų. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kurių nors iš toliau nurodytų požymių: Jūsų odos ar akių baltymų pageltimas, viršutinės dešinėsios pilvo pusės skausmas, patamsėjęs šlapimas, niežtinti oda, mažesnis alkio pojūtis nei įprastai, pykinimas ar vėmimas, nuovargio jausmas, greitesnis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas nei paprastai;
- sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija);
- plaučių uždegimas (pneumonitas). Vartojant Alecensa gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojų keliantis plaučių patinimas (uždegimas). Šio sutrikimo požymiai gali būti panašūs į Jūsų plaučių vėžio sukeliamus požymius. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kokių naujų ar pasunkėjusių simptomų, įskaitant apsunkintą kvėpavimą, dusulį, kosulį su skrepliavimu ar be jo ir karščiavimą;
- stiprus raumenų skausmas, gėla ir silpnumas (mialgija). Gydytojas atliks Jūsų kraujo tyrimus bent kas 2 savaites per pirmąjį Alecensa vartojimo mėnesį ir vėliau, kai bus reikalinga Jūsų gydymo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų naujų ar pasunkėtų raumenų sutrikimų požymiai, įskaitant nepaaiškinamą raumenų skausmą ar nepraeinantį raumenų skausmą, raumenų gėlą ar silpnumą;
- nenormalus raudonųjų kraujo ląstelių irimas (hemolizinė anemija). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu jaučiate nuovargį, silpnumą ar dusulį.

Alecensa vartojimo metu stebėkite, ar Jums nepasireiškia minėtų sutrikimų. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje.

Padidėjęs jautrumas saulės šviesai

Alecensa vartojimo metu ir dar 7 paras po gydymo pabaigos pernelyg ilgai nebūkite saulės šviesoje. Siekiant apsisaugoti nuo nudegimo saulėje, Jums reikia naudoti apsauginį kremą ir lūpų balzamą nuo saulės (kurių apsaugos nuo saulės faktorius [SPF] yra 50 ar didesnis).

Kraujo ir kiti tyrimai

Prieš pradėdant gydymą Alecensa, vaisto vartojimo metu kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir vėliau rečiau gydytojas paskirs atlikti Jūsų kraujo tyrimus. Šių tyrimų rezultatai parodys, ar Alecensa vartojimo metu Jums nepasireiškia kokių nors kepenų veiklos ar raumenų sutrikimų.

Vaikams ir paaugliams

Alecensa poveikis vaikams ir paaugliams neištirtas. Šio vaisto negalima skirti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Alecensa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip pat svarbu pasakyti apie be recepto įsigytus vaistus ir augalinius preparatus. Tai reikalinga todėl, kad Alecensa vartojimas gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Be to, kai kurių kitų vaistų vartojimas gali įtakoti Alecensa poveikį.

Ypatingai svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- digoksiną, širdies veiklos sutrikimams gydyti skiriamą vaistą;
- dabigatrano eteksilatą, skiriamą gydyti nuo kraujo krešuliu susidarymo;
- metotreksatą, vartojamą sunkiam sąnarių uždegimui, vėžiui ar odos ligai žvynelinei gydyti;
- nilotinibą, vartojamą tam tikro tipo vėžiui gydyti;
- lapatinibą, vartojamą tam tikro tipo krūties vėžiui gydyti;
- mitoksantroną, vartojamą tam tikro tipo vėžiui ar išsėtinei sklerozei centrinę nervų sistemą pažeidžiančiai ligai, kuri žaloja nervų apsauginį dangalą gydyti;
- everolimuzą, vartojamą tam tikro tipo vėžiui gydyti arba siekiant apsisaugoti nuo to, kad organizmo imuninė sistema neatmestų persodinto organo;
- sirolimužą, vartojamą siekiant apsisaugoti nuo to, kad organizmo imuninė sistema neatmestų persodinto organo;
- topotekaną, tam tikro tipo vėžiui gydyti skiriamą vaistą;
- įgytam imunodeficito sindromui (AIDS) ar žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti vartojamus vaistus (pvz., ritonavirą, sakvinavirą);
- infekcijoms gydyti vartojamus vaistus, įskaitant vaistus nuo grybelių sukeltų infekcijų (priešgrybelinius vaistus, pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą, pozakonazolą) ir tam tikro tipo bakterinėms infekcijoms gydyti skirtus vaistus (antibiotikus, pavyzdžiui, telitromiciną);
- jonažolės preparatus, depresijai gydyti skirtus augalinius preparatus;
- priepuoliams ar traukuliams slopinti vartojamus vaistus (vaistus nuo epilepsijos, pavyzdžiui, fenitoiną, karbamazepiną ar fenobarbitalį);
- tuberkuliozei gydyti vartojamus vaistus (pvz., rifampiciną, rifabutiną);
- nefazodoną, depresijai gydyti skirtą vaistą.

Geriamieji kontraceptikai

Jeigu vartojate Alecensa tuo pat metu, kai geriate kontraceptinių tablečių, pastarųjų poveikis gali būti mažiau veiksmingas.

Alecensa vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo Alecensa metu pasakykite gydytojui, jeigu vartojate greipfrutų sulčių arba greipfrutų ar aitriųjų apelsinų, kadangi jie gali pakeisti Alecensa kiekį Jūsų organizme.

Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija – informacija moterims

- Šio vaisto vartojimo metu Jums negalima pastoti. Jeigu esate vaisinga moteris, Jūs privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones vaisto vartojimo metu ir dar bent 5 savaites po gydymo pabaigos. Jeigu vartojate Alecensa tuo pat metu, kai geriate kontraceptinių tablečių, pastarųjų poveikis gali būti mažiau veiksmingas.

Kontracepcija – informacija vyrams

- Šio vaisto vartojimo metu Jums negalima pradėti kūdikio. Jeigu Jūsų partnerė yra vaisinga, Jūs privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones vaisto vartojimo metu ir dar bent 3 mėnesius po gydymo pabaigos.

Pasitarkite su gydytoju dėl Jums ir Jūsų partneriui tinkamų kontracepcijos metodų.

Nėštumas

- Alecensa negalima vartoti nėštumo metu. Taip yra todėl, kad vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui.
- Jeigu pastotumėte vaisto vartojimo metu arba per 5 savaites nuo paskutiniosios vaisto dozės vartojimo, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.
- Jeigu Jūsų partnerė pastotų tuo metu, kai vartojate šio vaisto arba per 3 mėnesius nuo paskutiniosios vaisto dozės vartojimo, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui, o Jūsų partnerė turėtų kreiptis medicininės konsultacijos.

Žindymo laikotarpis

- Šio vaisto vartojimo metu žindyti negalima. Taip yra todėl, kad nėra žinoma, ar Alecensa gali patekti į motinos pieną ir ar dėl to galėtų pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ypatingai atsargiai vairuokite ir valdykite mechanizmus, kadangi Alecensa vartojimo metu Jums gali pasireikšti regėjimo sutrikimų, taip pat suretėti širdies ritmas ar sumažėti kraujospūdis, todėl gali svaigti galva ar galite apalpti.

Alecensa sudėtyje yra laktozės

Alecensa sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Alecensa sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje rekomenduojamoje šio vaisto paros dozėje (1 200 mg) yra 48 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Alecensa

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kokią dozę vartoti

- Rekomenduojama dozė yra 4 kapsulės (po 600 mg) du kartus per parą.
- Tai reiškia, kad kiekvieną dieną turite suvartoti iš viso 8 kapsules (1 200 mg).

Jeigu iki gydymo Alecensa pradžios Jums jau yra nustatytas sunkus kepenų veiklos sutrikimas:

- Rekomenduojama dozė yra 3 kapsulės (po 450 mg) du kartus per parą.
- Tai reiškia, kad kiekvieną dieną turite suvartoti iš viso 6 kapsules (900 mg).

Kartais, jeigu pasijustumėte negerai, gydytojas gali skirti mažesnę dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Kaip vartoti vaisto

- Alecensa vartojamas per burną. Visas kapsules nurykite nepažeistas. Kapsulių negalima atidarinti ar tirpinti.
- Alecensa būtina vartoti valgio metu.

Jeigu po Alecensa vartojimo pasireikštų vėmimas

Jeigu pavartojus Alecensa dozę Jums pasireikštų vėmimas, papildomos dozės nevartokite. Tiesiog išgerkite kitą dozę įprastu metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Alecensa dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Alecensa dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Alecensa

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko daugiau kaip 6 valandos, pamirštą dozę išgerkite iškart prisiminę.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 6 valandos, pamirštąją dozę praleiskite. Tuomet kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Alecensa

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Svarbu Alecensa vartoti du kartus per parą tiek laiko, kiek tai daryti nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Toliau nurodytas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti šio vaisto vartojimo metu.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš toliau nurodytų šalutinio poveikio atvejų. Gydytojas gali paskirti vartoti mažesnę dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

- Nauji ar pasunkėję simptomai, įskaitant apsunkintą kvėpavimą, dusulį, kosulį su skrepliavimu ar be jo ir karščiavimą – šie simptomai gali būti panašūs į Jūsų plaučių vėžio sukeltus požymius (tai gali būti plaučių uždegimo – pneumonito – požymiai). Vartojant Alecensa gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojų keliantis plaučių uždegimas.

- Jūsų odos ar akių baltymų pageltimas, viršutinės dešinėsios pilvo pusės skausmas, patamsėjęs šlapimas, niežtinti oda, mažesnis alkio pojūtis nei įprastai, pykinimas ar vėmimas, nuovargio jausmas, greitesnis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas nei paprastai (tai gali būti kepenų sutrikimo požymiai).
- Nauji ar pasunkėję raumenų sutrikimų požymiai, įskaitant nepaaiškinamą raumenų skausmą ar nepraeinantį raumenų skausmą, raumenų gėlą ar silpnumą (tai gali būti raumenų sutrikimų požymiai).
- Alpimas, galvos svaigimas ar sumažėjęs kraujospūdis (tai gali būti sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio požymiai);
- Nuovargio pojūtis, silpnumas ar dusulys (tai gali būti nenormalaus raudonųjų kraujo ląstelių irimo, vadinamo hemolizine anemija, požymiai).

Kitas šalutinis poveikis

Jeigu pastebite kurį nors iš toliau nurodytų šalutinio poveikio atvejų, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pakitę kepenų veiklai ištirti skirtų kraujo tyrimų rodmenys (padidėjęs alanino aminotransferazės ar aspartato aminotransferazės aktyvumas ir padidėjusi bilirubino koncentracija);
- pakitę raumenų pažeidai ištirti skirtų kraujo tyrimų rodmenys (padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas);
- pakitę kepenų ligą ar kaulų sutrikimus rodančių kraujo tyrimų rodmenys (padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas);
- Jūs galite jausti nuovargį, silpnumą ar dusulį dėl sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus (vadinamosios mažakraujystės);
- vėmimas – jeigu pavartojus Alecensa dozę Jums pasireikštų vėmimas, papildomos dozės nevartokite, tiesiog išgerkite kitą dozę įprastu metu;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- išbėrimas;
- patinimas dėl skysčių susikaupimo organizme (edema);
- padidėjęs kūno svoris.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pakitę inkstų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys (padidėjusi kreatinino koncentracija);
- burnos ertmės gleivinės uždegimas;
- padidėjęs jautrumas saulės šviesai – Alecensa vartojimo metu ir dar 7 paras po gydymo pabaigos pernelyg ilgai nebūkite saulės šviesoje. Siekiant apsisaugoti nuo nudegimo saulėje, Jums reikia naudoti apsauginį kremą ir lūpų balzamą nuo saulės (kurių apsaugos nuo saulės faktorius [SPF] yra 50 ar didesnis);
- pakitęs skonio pojūtis;
- akių sutrikimai, įskaitant neryškų matymą, apakimą, juodus taškus ar baltas dėmes regėjimo lauke ir dvejinimąsi akyse;
- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (hiperurikemija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- inkstų veiklos sutrikimas, įskaitant greitai silpnėjančią inkstų veiklą (ūminė inkstų pažeida).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Alecensa

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės arba buteliuko ir ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Jeigu Alecensa supakuotas lizdinėse plokštelėse, laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Jeigu Alecensa supakuotas buteliukuose, laikyti gamintojo pakuotėje ir buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Alecensa sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra alektinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra alektinibo hidrochlorido, atitinkančio 150 mg alektinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - *Kapsulės turinys:* laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Alecensa sudėtyje yra laktozės“), hidroksipropilceliuliozė, natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Alecensa sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas ir karmeliozės kalcio druska;
 - *Kapsulės kevalas:* hipromeliozė, karagenanas, kalio chloridas, titano dioksidas (E171), kukurūzų krakmolai ir karnaubo vaškas;
 - *Spausdinimo rašalai:* raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), karnaubo vaškas, baltasis šelakas ir glicerolio monooleatas.

Alecensa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Alecensa kietoji kapsulė baltos spalvos kapsulė, ant kurios dangtelio juodu rašalu išspausdinta „ALE“, o ant korpuso juodu rašalu išspausdinta „150 mg“.

Kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse dėžutėse, kurių kiekvienoje yra 224 kietosios kapsulės (4 pakuotės po 56 kapsules). Kapsulės taip pat tiekiamos plastikiniuose buteliukuose, kurių kiekviename yra po 240 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.