

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alecensa 150 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder alektinibhydroklorid tilsvarende 150 mg alektinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 33,7 mg laktose (som monohydrat) og 6 mg natrium (som natriumlaurylsulfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvit, hard kapsel med 19,2 mm lengde, "ALE" trykt med sort farge på toppen og "150 mg" trykt med sort farge på hoveddelen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Adjuvant behandling av resektabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Alecensa som monoterapi er indisert som adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv NSCLC med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1 for seleksjonskriterier).

Behandling av avansert NSCLC

Alecensa som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC.

Alecensa som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC, som tidligere har blitt behandlet med krizotinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Alecensa skal initieres og overvåkes av lege som har erfaring med bruk av legemidler til kreftbehandling.

En validert ALK-analyse er nødvendig for seleksjon av ALK-positive NSCLC-pasienter. ALK-positiv NSCLC status skal fastslås før initiering av behandling med Alecensa.

Dosering

Den anbefalte dosen av Alecensa er 600 mg (fire kapsler á 150 mg) to ganger daglig sammen med mat (total daglig dose på 1200 mg).

Pasienter med underliggende alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) bør gis en startdose på 450 mg to ganger daglig sammen med mat (total daglig dose på 900 mg).

Behandlingsvarighet

Adjuvant behandling av resekterbart NSCLC

Behandling med Alecensa bør fortsette inntil tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller i 2 år.

Behandling av avansert NSCLC

Behandling med Alecensa bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forsinkede eller glemte doser

Dersom en planlagt dose med Alecensa er utelatt, kan pasienten ta denne dosen med mindre neste dose skal tas innen 6 timer. Pasienten må ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom pasienten kaster opp etter å ha tatt en dose med Alecensa, bør pasienten ta neste dose til planlagt tid.

Dosejusteringer

Behandling av bivirkninger kan kreve dosereduksjon, midlertidig avbrudd eller seponering av behandling med Alecensa. Dosen med Alecensa bør reduseres trinnvis med 150 mg to ganger daglig basert på toleranse. Behandling med Alecensa bør seponeres permanent hvis pasienter ikke tolererer 300 mg to ganger daglig.

Råd om dosejusteringer er gitt i tabell 1 og 2 nedenfor.

Tabell 1 Plan for dosereduksjon

Plan for dosereduksjon	Dosenivå
Dose	600 mg to ganger daglig
Første dosereduksjon	450 mg to ganger daglig
Andre dosereduksjon	300 mg to ganger daglig

Tabell 2 Dosejusteringsråd ved bestemte bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8)

CTCAE grad	Behandling med Alecensa
Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt uansett alvorlighetsgrad	Avbryt umiddelbart og seponer Alecensa permanent dersom det ikke har blitt påvist annen mulig årsak til ILS/pneumonitt.
Økning i ALAT eller ASAT > 5 ganger ULN med total bilirubin ≤ 2 ganger ULN	Midlertidig opphold i dosering inntil forbedring til baseline eller ≤ 3 ganger ULN, gjenoppta deretter med redusert dose (se tabell 1).
Økning i ALAT eller ASAT til > 3 ganger ULN med økning i totalbilirubin > 2 ganger ULN i fravær av kolestase eller hemolyse	Permanent seponering av Alecensa.
Grad 2 eller grad 3 bradykardi ^a (symptomatisk, kan være alvorlig og medisinsk betydningsfull, medisinsk intervensjon indisert)	Midlertidig opphold inntil forbedring til ≤ grad 1 (asymptomatisk) bradykardi eller til hjerterytme på ≥ 60 slag per minutt. Evaluer andre konkomitante legemidler som er kjent for å forårsake bradykardi, samt blodtrykksenkende legemidler. Dersom et medvirkende konkomitant legemiddel identifiseres og seponeres eller dets dose justeres, fortsett med tidligere dose inntil forbedring til ≤ grad 1 (asymptomatisk) bradykardi eller til hjerterytme på ≥ 60 slag per minutt. Dersom ingen medvirkende konkomitante

CTCAE grad	Behandling med Alecensa
	legemidler identifiseres, eller hvis medvirkende, konkomitante legemidler ikke seponeres eller dosen endres, fortsett med redusert dose (se tabell 1) inntil forbedring til $\leq$ grad 1 (asymptomatisk) bradykardi eller til hjerterytme på ≥ 60 slag per minutt.
Grad 4 bradykardi ^a (livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert)	Permanent seponering hvis ingen medvirkende, konkomitante legemidler er identifisert. Dersom et medvirkende, konkomitant legemiddel identifiseres og seponeres, eller dosen av denne justeres, fortsett med redusert dose (se tabell 1) inntil forbedring til $\leq$ grad 1 (asymptomatisk) bradykardi eller til hjerterytme på ≥ 60 slag per minutt, med hyppig monitorering som klinisk indisert. Seponer permanent dersom bivirkning gjenoppstår.
CK-økning > 5 ganger ULN	Midlertidig opphold inntil forbedring til baseline eller til $\leq 2,5$ ganger ULN, deretter fortsett på samme dose.
CK-økning > 10 ganger ULN eller sekundær forekomst av CK-økning > 5 ganger ULN	Midlertidig opphold inntil forbedring til baseline eller til $\leq 2,5$ ganger ULN, deretter fortsett på samme dose.
Hemolytisk anemi med hemoglobin på < 10 g/dl (grad ≥ 2)	Midlertidig opphold inntil forbedring, deretter fortsett med redusert dose (se tabell 1).

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartat aminotransferase; CK = kreatininfosfokinase; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = interstitiell lungesykdom; ULN = øvre normalgrense

^a Hjerterytme på mindre enn 60 slag per minutt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen justering av startdose er nødvendig hos pasienter med underliggende lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Pasienter med underliggende alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) bør gis en startdose på 450 mg to ganger daglig (totaldose 900 mg) (se pkt. 5.2). For alle pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales egnet overvåking (f.eks. leverfunksjons-markører), se pkt. 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Alecensa er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, men ettersom eliminering av alektinib via nyrene er ubetydelig er det derfor ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Den begrensede mengden data for sikkerhet og effekt av Alecensa hos pasienter i alderen 65 år og eldre antyder ikke at dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data på pasienter over 80 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Alecensa hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Ekstrem kroppsvekt (> 130 kg)

Selv om farmakokinetisk (PK) simulering for Alecensa ikke indikerer en lav eksponering i pasienter med ekstrem kroppsvekt (dvs. >130 kg), er alektinib bredt distribuert og kliniske studier for alektinib inkluderte pasienter innenfor et kroppsvektområde på 36,9–123 kg. Det finnes ingen tilgjengelige data på pasienter med kroppsvekt over 130 kg.

Administrasjonsmåte

Alecensa er til oral bruk. De harde kapslene bør svelges hele og skal ikke åpnes eller oppløses. Kapslene skal tas med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor alektinib eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt

Tilfeller av ILS/pneumonitt er rapportert i kliniske studier med Alecensa (se pkt. 4.8). Pasienter bør monitoreres for lungesyntomer som indikerer pneumonitt. Alecensa bør umiddelbart avbrytes hos pasienter diagnostisert med ILS/pneumonitt og bør seponeres permanent dersom ingen andre potensielle årsaker til ILS/pneumonitt er identifisert (se pkt. 4.2).

Hepatotoksisitet

Hos pasienter i pivotale kliniske studier med Alecensa oppsto det økninger i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) på mer enn 5 ganger øvre normalgrense (ULN), samt økninger i bilirubinnivåene på mer enn 3 ganger ULN (se pkt. 4.8). Flertallet av disse hendelsene forekom i løpet av de første 3 månedene av behandlingen. I de pivotale kliniske studiene med Alecensa, ble det rapportert tre pasienter med grad 3–4 ASAT/ALAT økninger som hadde legemiddelindusert leverskade. Samtidige økninger i ALAT eller ASAT større enn eller lik 3 ganger ULN og total bilirubin større enn eller lik 2 ganger ULN, med normal alkalisk fosfatase, forekom hos én pasient behandlet i kliniske studier med Alecensa.

Leverfunksjon, inkludert ALAT, ASAT og totalbilirubin bør monitoreres ved baseline og deretter hver andre uke de tre første månedene med behandling. Deretter bør monitorering utføres periodisk, siden hendelser kan oppstå senere enn 3 måneder, med hyppigere tester hos pasienter som utvikler økninger i aminotransferase og bilirubin. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningene bør Alecensa tilbakeholdes og gjenopptas med en redusert dose eller seponeres permanent som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2).

Alvorlig myalgi og økning i kreatinfosfokinase (CK)

Myalgi eller muskelskjelettsmerter er rapportert hos pasienter i pivotale studier med Alecensa, inkludert grad 3 tilfeller (se pkt. 4.8).

Økning i CK forekom i pivotale studier med Alecensa, inkludert grad 3 tilfeller (se pkt. 4.8). Median tid til grad ≥ 3 CK-økning var 15 dager i de kliniske studiene (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Pasienter bør rådes til å rapportere en hvilken som helst uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller svakhet. CK nivå bør vurderes hver andre uke i den første behandlingsmåned og som klinisk indisert for pasienter som rapporterer symptomer. Basert på alvorlighetsgraden av CK-økningen, bør Alecensa tilbakeholdes, deretter gjenopptas eller dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Bradykardi

Symptomatisk bradykardi kan forekomme med Alecensa (se pkt. 4.8). Overvåk hjerterytme og blodtrykk som klinisk indisert. Det er ikke nødvendig å endre dosen ved tilfeller av asymptomatisk bradykardi (se pkt. 4.2). Hos pasienter som opplever symptomatisk bradykardi eller livstruende hendelser bør bruk av konkomitante legemidler som kan forårsake bradykardi, samt antihypersensitive legemidler bli vurdert og behandling med Alecensa bør justeres som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2 og 4.5, 'P-gp substrater' og 'BCRP substrater').

Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi har blitt rapportert med Alecensa (se pkt. 4.8). Hvis hemoglobinkonsentrasjonen er under 10 g/dl og det er mistanke om hemolytisk anemi, må Alecensa holdes tilbake og passende laboratorietester initieres. Hvis hemolytisk anemi blir bekreftet, gjenoppta Alecensa med redusert dose etter forbedring som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforasjon

Tilfeller av gastrointestinale perforasjoner har blitt rapportert hos pasienter med økt risiko som er behandlet med alektinib (f.eks. sykdomshistorie med divertikulitt, metastaser i gastrointestinaltraktus eller samtidig bruk av legemidler med en kjent risiko for gastrointestinal perforasjon). Sponering av Alecensa hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon bør vurderes. Pasientene bør informeres om tegn og symptomer på gastrointestinale perforasjoner og rådes til å konsultere lege raskt hvis dette skjer.

Lysfølsomhet

Lysfølsomhet for sollys er rapportert ved administrering av Alecensa (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å unngå langvarig eksponering for sol når de bruker Alecensa og i minst 7 dager etter avsluttet behandling. Pasienter bør også få råd om å bruke bredspektret ultrafiolett A (UVA)/ultrafiolett B (UVB) solkrem og leppepomade (solfaktor [SPF] ≥ 50) for å beskytte mot potensiell solbrennhet.

Embryoføtal toksisitet

Alecensa kan føre til skade hos fosteret når det gis til gravide kvinner. Kvinnelige pasienter som kan bli gravide og som får Alecensa, må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 5 uker etter den siste dosen med Alecensa (se pkt. 4.5, 4.6 og 5.3). Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter den siste dosen med Alecensa (se pkt. 4.6 og 5.3).

Laktoseintoleranse

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en medfødt laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 48 mg natrium per daglige dose (1200 mg). Dette tilsvarer 2,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på alektinib

Basert på *in vitro*-data er CYP3A4 det primære enzymet som medierer metabolismen av både alektinib og dens aktive hovedmetabolitt M4, og CYP3A bidrar til 40 %-50 % av den totale levermetabolismen. M4 har vist tilsvarende *in vitro* potensiale og aktivitet mot ALK.

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av gjentatte orale doser med 600 mg rifampicin én gang daglig, en sterk CYP3A-induktor, sammen med en oral enkeltdose med 600 mg alektinib reduserte alektinib C_{maks} og AUC_{inf} med henholdsvis 51 % og 73 %, og økte M4 C_{maks} og AUC_{inf} henholdsvis 2,20 og 1,79 ganger. Effekten på den kombinerte eksponeringen av alektinib og M4 var liten. C_{maks} og AUC_{inf} ble redusert med henholdsvis 4 % og 18 %. Basert på effektene av den kombinerte eksponeringen av alektinib og M4, er ingen dosejustering nødvendig når Alecensa administreres samtidig med CYP3A-induktorer. For pasienter som samtidig tar sterke CYP3A induktorer (inkludert, men ikke begrenset til karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*)) er egnet monitorering anbefalt.

CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av gjentatte orale doser med 400 mg posakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, to ganger daglig sammen med en oral enkeltdose med 300 mg alektinib økte alektinib eksponeringens C_{maks} og AUC_{inf} med henholdsvis 1,18 og 1,75-ganger, og reduserte M4 C_{maks} og AUC_{inf} med henholdsvis 71 % og 25 %. Effekten på den kombinerte eksponeringen av alektinib og M4 var liten. C_{maks} ble redusert med 7 % og AUC_{inf} økt 1,36 ganger. Basert på effektene av den kombinerte eksponeringen av alektinib og M4, er ingen dosejustering nødvendig når Alecensa administreres samtidig med CYP3A-hemmere. For pasienter som samtidig tar sterke CYP3A hemmere (inkludert, men ikke begrenset til ritonavir, sakinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, grapefrukt eller pomerans) er egnet monitorering anbefalt.

Legemidler som øker gastrisk pH

Gjentatte doser av esomeprazol, en protonpumpehemmer, 40 mg én gang daglig, viste ingen klinisk relevant effekt på den samlede eksponering av alektinib og M4. Ingen dosejustering er derfor nødvendig når Alecensa administreres samtidig med protonpumpehemmere eller andre legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. H₂-reseptorantagonister eller antacida).

Transportører og deres effekt på alektinibdisposisjon

M4 er et substrat til P-glykoprotein (P-gp). Da alektinib hemmer P-gp er det ikke forventet at samtidig medisinerings med hemmere av P-gp har relevant effekt på M4-eksponering.

Effekt av alektinib på andre legemidler

CYP substrater

In vitro viser alektinib og M4 en svak tidsavhengig hemming av CYP3A4 og alektinib viser et svakt potensiale for induksjon av CYP3A4 og CYP2B6 ved kliniske konsentrasjoner.

Gjentatte doser av 600 mg alektinib hadde ingen påvirkning på eksponeringen av midazolam (2 mg), et sensitivt CYP3A-substrat. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ved samtidig administrerte CYP3A-substrater. En risiko for induksjon av CYP2B6 og Pregnane X-reseptor (PXR)-regulerte enzymer utenom CYP3A4 kan ikke fullstendig utelukkes. Effekten av samtidig administrerte orale prevensjonsmidler kan bli redusert.

P-gp substrater

Alektinib og dets hovedmetabolitt M4 er hemmere av effluks-transportøren P-gp *in vitro*. Alektinib og M4 kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte substrater av P-gp. Når Alecensa administreres samtidig med P-gp substrater (f.eks. digoksin, dabigatraneteksilat, topotekan, sirolimus, everolimus, nilotinib og lapatinib), er egnet monitorering anbefalt.

Brystkreft resistensprotein (BCRP) substrater

Alektinib og M4 er hemmere av effluks-transportøren BCRP *in vitro*. Alektinib og M4 kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte substrater av BCRP. Når Alecensa administreres samtidig med substrater av BCRP (f.eks. metotreksat, mitoksantron, topotekan og lapatinib), er egnet monitorering anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide må rådes til å unngå graviditet når de får Alecensa (se pkt. 4.4).

Prevensjon hos kvinnelige pasienter

Kvinnelige pasienter som kan bli gravide som får Alecensa må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 5 uker etter den siste dosen med Alecensa (se pkt. 4.4 og 4.5).

Prevensjon hos mannlige pasienter

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter den siste dosen med Alecensa (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av alektinib hos gravide kvinner. Basert på virkningsmekanismen kan alektinib forårsake forsterskade når det gis til gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksistitet (se pkt. 5.3).

Kvinnelige pasienter som blir gravide når de får Alecensa eller i løpet av de 5 ukene etter den siste dosen med Alecensa, må ta kontakt med lege og bør informeres om potensiell risiko for å skade fosteret.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som blir gravide mens den mannlige pasienten tar Alecensa, eller i løpet av 3 måneder etter den siste dosen med Alecensa, må kontakte lege, og deres kvinnelige partner bør søke medisinsk veiledning på grunn av potensiell skade på fosteret basert på det aneugene potensialet (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om alektinib og/eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Kvinner bør rådes til å unngå amming når de får Alecensa.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier hos dyr er gjennomført for å vurdere effekten av alektinib. Ingen bivirkninger på menn og kvinners reproduktive organer er observert i generelle toksikologistudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alecensa har liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Forsiktighet bør utvises ved kjøring og bruk av maskiner da pasienter kan oppleve symptomatisk bradykardi (f.eks. synkope, svimmelhet, hypotensjon) eller synsforstyrrelser ved bruk av Alecensa (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dataene beskrevet under reflekterer eksponering for Alecensa hos 533 pasienter med resektabel eller avansert ALK-positiv NSCLC. Disse pasientene fikk anbefalt dose med Alecensa på 600 mg to ganger daglig i de pivotale kliniske studiene, BO40336, ALINA: adjuvant behandling av resektabel NSCLC, eller BO28984, ALEX; NP28761; NP28673: behandling av avansert NSCLC. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon om deltakere i kliniske studier.

I BO40336 (ALINA; N = 128) var median varighet av eksponering for Alecensa 23,9 måneder. I BO28984 (ALEX; N = 152) var median varighet av eksponering for Alecensa 28,1 måneder. I de kliniske fase II-studiene (NP28761, NP28673; N = 253), var median varighet av eksponering for Alecensa 11,2 måneder.

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) var forstoppelse, myalgi, ødem, økt bilirubin, økt ASAT, anemi, utslett og økt ALAT.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 3 viser bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk Alecensa i kliniske studier (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Bivirkningene som er oppført i tabell 3 vises etter organklasser og frekvenskategori, definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innen hvert organklasser er bivirkninger listet etter synkende frekvens og alvorlighetsgrad. Innen hver frekvens- og alvorlighetsgruppe, er bivirkninger listet etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Bivirkninger rapportert i kliniske studier med Alecensa (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N = 533)

Organklasser Bivirkninger (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Frekvenskategori (alle grader)	Frekvenskategori (grad 3–4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi ¹⁾	Svært vanlige	Vanlige
Hemolytisk anemi ²⁾	Vanlige	- *
Nevrologiske sykdommer		
Dysgeusi ³⁾	Vanlige	Mindre vanlige
Øyesykdommer		
Synsforstyrrelser ⁴⁾	Vanlige	- *
Hjertesykdommer		
Bradykardi ⁵⁾	Svært vanlige	- *
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Interstitiell lungesykdom / pneumonitt	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	Svært vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Mindre vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Mindre vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt ⁶⁾	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Økt ASAT	Svært vanlige	Vanlige
Økt ALAT	Svært vanlige	Vanlige
Økt bilirubin ⁷⁾	Svært vanlige	Vanlige
Økt alkalisk fosfatase	Svært vanlige	Mindre vanlige
Legemiddelindusert leverskade ⁸⁾	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett ⁹⁾	Svært vanlige	Vanlige
Fotosensitivitet	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Myalgi ¹⁰⁾	Svært vanlige	Mindre vanlige
Økt kreatininfosfokinase i blod	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier		
Økt kreatinin i blod	Svært vanlige	Mindre vanlige**
Akutt nyreskade	Vanlige	Mindre vanlige**

Organklassesystem Bivirkninger (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Frekvenskategori (alle grader)	Frekvenskategori (grad 3–4)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Ødem ¹¹⁾	Svært vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser		
Vektøkning	Svært vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hyperurikemi ¹²⁾	Vanlige	–*

*Ingen bivirkning av grad 3–4 ble observert.

**Inkludert en grad 5-hendelse (observert i avansert NSCLC-setting).

¹⁾ inkluderer tilfeller av anemi, redusert hemoglobin og normokrom normocytisk anemi.

²⁾ tilfeller rapportert i studie BO40336 (N = 128).

³⁾ inkluderer tilfeller av dysgeusi, hypogeusi og smakssanslidelse.

⁴⁾ inkluderer tilfeller med uklart syn, nedsatt syn, "fluer" i synsfeltet (vitreous floaters), redusert synsskarphet, astenopi, diplopi, fotofobi og fotopsi.

⁵⁾ inkluderer tilfeller av bradykardi og sinusbradykardi.

⁶⁾ inkluderer tilfeller av stomatitt og sårdannelse i munn.

⁷⁾ inkluderer tilfeller av økt bilirubin i blod, hyperbilirubinemi, økt konjugert bilirubin og økt ukonjugert bilirubin i blod.

⁸⁾ inkluderer to pasienter med rapportert MedDRA term legemiddelindusert leverskade så vel som en pasient med rapportert grad 4 økt ASAT og ALAT som hadde dokumentert legemiddelindusert leverskade ved leverbiopsi.

⁹⁾ inkluderer tilfeller av utslett, makulopapulært utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, erytem, papulært utslett, kløende utslett, makulært utslett, eksfoliativt utslett og erytematøst utslett.

¹⁰⁾ inkluderer tilfeller av myalgi, muskelskjelettsmerter og artralgi.

¹¹⁾ inkluderer tilfeller av perifert ødem, ødem, generalisert ødem, øyelokkødem, periorbital ødem, ødem i ansikt, lokalisert ødem, perifer hevelse, ansiktshevelse, hevelse i leppene, hevelse, hevelse i ledd og hevelse i øyelokk.

¹²⁾ inkluderer tilfeller av hyperurikemi og økt urinsyre i blodet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt

På tvers av kliniske studier forekom ILS/pneumonitt hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med Alecensa, 0,4 % av disse tilfellene var grad 3, og behandlingsavbrudd på grunn av ILS/pneumonitt forekom hos 1,1 % av pasientene, og hos 0,4 % av pasientene førte hendelsen til doseendringer. I den kliniske fase III-studien BO28984, var ILS av grad 3 eller 4 ikke observert hos pasienter som fikk Alecensa, versus 2,0 % av pasientene som fikk krizotinib. Det var ingen fatale tilfeller av ILS i noen av de kliniske studiene. Pasienter bør monitoreres for lungesyntomer som indikerer pneumonitt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hepatotoksitet

På tvers av kliniske studier hadde tre pasienter en dokumentert legemiddelindusert leverskade (dette inkluderer to pasienter hvor legemiddelindusert leverskade ble rapportert og en pasient hvor grad 4 økt ASAT og ALAT ble rapportert, og legemiddelindusert leverskade ble dokumentert ved leverbiopsi). Bivirkninger av økte ASAT- og ALAT-nivåer (henholdsvis 23,6 % og 20,5 %) ble rapportert hos pasienter behandlet med Alecensa i kliniske studier. De fleste av disse hendelsene var av grad 1 og 2 i alvorlighetsgrad, og hendelser av grad ≥ 3 ble rapportert hos henholdsvis 3,0 % og 3,2 % av pasientene for økte ASAT- og ALAT-nivåer. Hendelsene som vanligvis forekom i løpet av de første 3 månedene av behandlingen, var oftest forbigående og forsvant ved midlertidig avbrudd i behandlingen med Alecensa (rapportert for henholdsvis 2,3 % og 3,6 % av pasientene) eller dosereduksjon (henholdsvis 1,7 % og 1,5 %). Økning av ASAT og ALAT i henholdsvis 1,3 % og 1,5 % av pasientene førte til seponering av behandling av Alecensa. ALAT eller ASAT økninger av grad 3 eller 4 ble observert hos 4,6 % og 5,3 % av pasientene som fikk Alecensa, versus 16,6 % og 10,6 % av pasientene som fikk krizotinib i den kliniske fase III studien BO28984.

Forhøyet bilirubin som bivirkning ble rapportert hos 25,9 % av pasientene som ble behandlet med Alecensa i kliniske studier. De fleste hendelsene var av grad 1 og 2 i alvorlighetsgrad. Hendelser av

grad ≥ 3 ble rapportert hos 3,9 % av pasientene. Hendelsene som vanligvis forekom i løpet av de første 3 månedene av behandlingen, var oftest forbigående og de fleste forsvant ved dosejustering. Hos 8,3 % av pasientene førte økning av bilirubin til dosejustering og hos 2,1 % av pasientene førte økning av bilirubin til seponering av behandling med Alecensa. I den kliniske fase III studien BO28984, forekom økning av bilirubin grad 3 eller 4 hos 5,9 % av pasientene som fikk Alecensa, versus ingen pasienter som fikk krizotinib.

Samtidige økninger i ALAT eller ASAT større enn eller lik 3 ganger ULN og totalbilirubin større enn eller lik 2 ganger ULN, med normal alkalisk fosfatase, forekom hos én pasient (0,2 %) behandlet i kliniske studier med Alecensa.

Pasienter bør overvåkes for leverfunksjon inkludert ALAT, ASAT og totalbilirubin som beskrevet i pkt. 4.4 og behandles som anbefalt i pkt. 4.2.

Bradykardi

Tilfeller av bradykardi (11,3 %) av grad 1 eller 2 er rapportert hos pasienter behandlet med Alecensa i kliniske studier. Ingen pasienter hadde hendelser med alvorlighetsgrad ≥ 3 . Det var 102 av 521 pasienter (19,6 %) behandlet med Alecensa, hvor serier med EKG var tilgjengelige, som hadde hjerterefrekvensverdier på under 50 slag per minutt etter dosering. I den kliniske fase III studien BO28984 hadde 12,4 % av pasientene behandlet med Alecensa hjerterefrekvensverdier på under 50 slag per minutt etter dosering, versus 17,6 % av pasientene behandlet med krizotinib. Pasienter som utviklet symptomatisk bradykardi bør behandles som anbefalt i pkt. 4.2 og 4.4. Ingen tilfeller av bradykardi medførte seponering av behandling med Alecensa.

Alvorlig myalgi og CK-økning

Tilfeller av myalgi (35,3 %), inkludert hendelser med myalgi (24,2 %), artralgi (16,3 %) og muskelskjelettsmerter (0,8 %) er rapportert hos pasienter behandlet med Alecensa i kliniske studier. De fleste hendelsene var av grad 1 og 2 og fem pasienter (0,9 %) hadde en hendelse av grad 3. Dosejusteringer av Alecensabehandlingen på grunn av disse bivirkningene var nødvendig for ni pasienter (1,7 %); behandling med Alecensa ble ikke seponert på grunn av disse hendelsene med myalgi. Økning i CK forekom hos 56,2 % av 491 pasienter med CK laboratoriedata tilgjengelig i kliniske studier med Alecensa. Forekomsten av grad ≥ 3 økninger i CK var 5,5 %. Median tid til grad ≥ 3 CK-økning var 15 dager i kliniske studier. Dosejusteringer ved økning i CK forekom hos 5,4 % av pasientene; seponering av behandling med Alecensa forekom ikke på grunn av CK-økning. I den kliniske studien BO28984 ble alvorlig myalgi rapportert hos én pasient (0,7 %) i alektinib-armen og hos to pasienter (1,3 %) i krizotinib-armen. Grad ≥ 3 økninger av CK ble rapportert hos 3,3 % av pasientene som fikk Alecensa og 4,6 % av pasientene som fikk krizotinib.

Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi er observert hos 3,1 % av pasientene behandlet med Alecensa i kliniske studier. Disse tilfellene var grad 1 eller 2 (ikke alvorlige) og førte ikke til seponering av behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Gastrointestinale effekter

Forstoppelse (39,6 %), diaré (18,8 %), kvalme (17,6 %) og oppkast (12,4 %) var de vanligste rapporterte gastrointestinale (GI) reaksjoner. De fleste av disse hendelsene var av mild eller moderat alvorlighet; grad 3 hendelser var rapportert for diaré (1,1 %), kvalme (0,4 %), forstoppelse (0,4 %) og oppkast (0,2 %). Disse hendelsene medførte ikke seponering av behandling med Alecensa. Median tid til første hendelse av forstoppelse, kvalme, diaré og/eller oppkast i kliniske studiene var 21 dager. Hendelsene ble redusert i frekvens etter den første behandlingsmåneden. I den kliniske fase III studien BO28984, ble grad 3 og 4 hendelser av kvalme og forstoppelse rapportert hos én pasient hver (0,7 %), mens diaré ble rapportert hos 2 pasienter (1,3 %) i alektinib-armen. Frekvensen av grad 3 og 4 hendelser av kvalme, oppkast og diaré i krizotinib-armen var henholdsvis 3,3 %, 3,3 % og 2,0 %.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Pasienter som opplever overdose bør overvåkes nøye og generell støttende behandling igangsettes. Det finnes ingen spesifikk antidot for overdose med Alecensa.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01ED03.

Virkningsmekanisme

Alektinib er en svært selektiv og potent hemmer av ALK- og 'rearrangert under transfeksjon' (RET)-tyrosinkinase. I prekliniske studier førte en inhibering av aktiviteten til ALK-tyrosinkinase til blokkering av nedstrøms signalveier som inkluderer 'signaltransduser og aktivator av transkripsjon 3' (STAT 3) og 'fosfoinositid 3-kinase' (PI3K)/proteinkinase B (AKT), og induksjon av tumorcelledød (apoptose).

In vitro og *in vivo* viste alektinib aktivitet mot muterte former av ALK-enzymet, inkludert mutasjoner som forårsaket krizotinib-resistens. Hovedmetabolitten til alektinib (M4) har vist tilsvarende styrke og aktivitet *in vitro*.

Basert på prekliniske data er ikke alektinib et substrat for p-gp eller BCRP, som begge er effluks-transportører i blod-hjernebarrieren, og kan derfor distribueres inn i og blir værende i sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Adjuvant behandling av resektabel ALK-positiv NSCLC

Effekten av Alecensa ved adjuvant behandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC etter fullstendig tumorreseksjon ble fastslått i en global randomisert fase III åpen klinisk studie (BO40336; ALINA). Kvalifiserte pasienter måtte ha stadium IB (tumorer ≥ 4 cm) – stadium IIIA NSCLC i henhold til Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) sitt stadiumsystem, 7. utgave, med ALK-positiv sykdom identifisert av en lokalt utført CE-merket ALK-test, eller sentralt utført med Ventana ALK (D5F3) immunhistokjemi (IHC)-analyse.

Følgende utvalgsriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og gjenspeiler pasientpopulasjonen med stadium IB (tumor ≥ 4 cm) IIIA NSCLC i henhold til 7. utgave av UICC/AJCC stadiumsystem:

Tumorstørrelse ≥ 4 cm; eller tumorer av enhver størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status; eller tumorer som er invasive i thoraxstrukturer (invaderer direkte i brysthinne (pleura parietal), brystvegg, diafragma, mellomgulvsnerve (nervus phrenicus), mediastinal pleura, parietal pericardium, mediastinum, hjertet, store kar, luftrøret, tilbakevendende larynxnerve, spiserør, ryggvirvel, carina); eller tumorer som involverer hovedbronkus < 2 cm distalt for carina, men uten involvering av carina; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt i hele lungen; eller tumorer med separat(e) knute(r) i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære.

Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som også invaderte mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, tilbakevendende larynxnerve, spiserør, ryggvirvel, carina eller med separat(e) tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta Alecensa eller platinabasert kjemoterapi etter tumorreseksjon. Randomisering ble stratifisert etter avstamning (asiatisk og ikke-asiatisk) og sykdomsstadium (IB, II og IIIA). Alecensa ble administrert med den anbefalte orale dosen på 600 mg to ganger daglig i totalt 2 år, eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Platinabasert kjemoterapi ble administrert intravenøst i 4 sykluser, der hver syklus varte i 21 dager, i henhold til ett av følgende regimer:

Cisplatin 75 mg/m² på dag 1 pluss vinorelbin 25 mg/m² på dag 1 og 8
 Cisplatin 75 mg/m² på dag 1 pluss gemcitabin 1250 mg/m² på dag 1 og 8
 Cisplatin 75 mg/m² på dag 1 pluss pemetrexed 500 mg/m² på dag 1

Ved intoleranse mot et cisplatinbasert regime, ble karboplatin administrert i stedet for cisplatin i kombinasjonene ovenfor, dosert for areal under kurven for fri karboplatinplasma versus tid (AUC) 5 mg/ml/min eller AUC 6 mg/ml/min.

Det primære effektendepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøveren. DFS ble definert som tiden fra datoen for randomisering til datoen for forekomsten av noe av følgende: første dokumenterte tilbakefall av sykdom, ny primær NSCLC eller død grunnet en hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntraff først. De sekundære og eksplorative effektendepunktene var total overlevelse (OS) og tid til sentralnervesystem (CNS) progresjon eller død (CNS DFS).

Totalt 257 pasienter ble studert: 130 pasienter ble randomisert til Alecensa-armen, og 127 pasienter ble randomisert til kjemoterapi-armen. Totalt sett var medianalderen 56 år (område: 26 til 87), og 24 % var ≥ 65 år, 52 % var kvinner, 56 % var asiatiske, 60 % røykte aldri, 53 % hadde en ECOG PS på 0, 10 % av pasientene hadde sykdom i stadium IB, 36 % i stadium II og 54 % i stadium IIIA.

ALINA viste en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter behandlet med Alecensa sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi i pasientpopulasjonene i stadium II -IIIA og stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA (ITT). OS-data var ikke modne på tidspunktet for DFS-analysen, med 2,3 % dødsfall rapportert totalt. Median varighet av oppfølging av overlevelse var 27,8 måneder i Alecensa-armen og 28,4 måneder i kjemoterapi-armen.

DFS-effektresultatene er oppsummert i tabell 4 og figur 1.

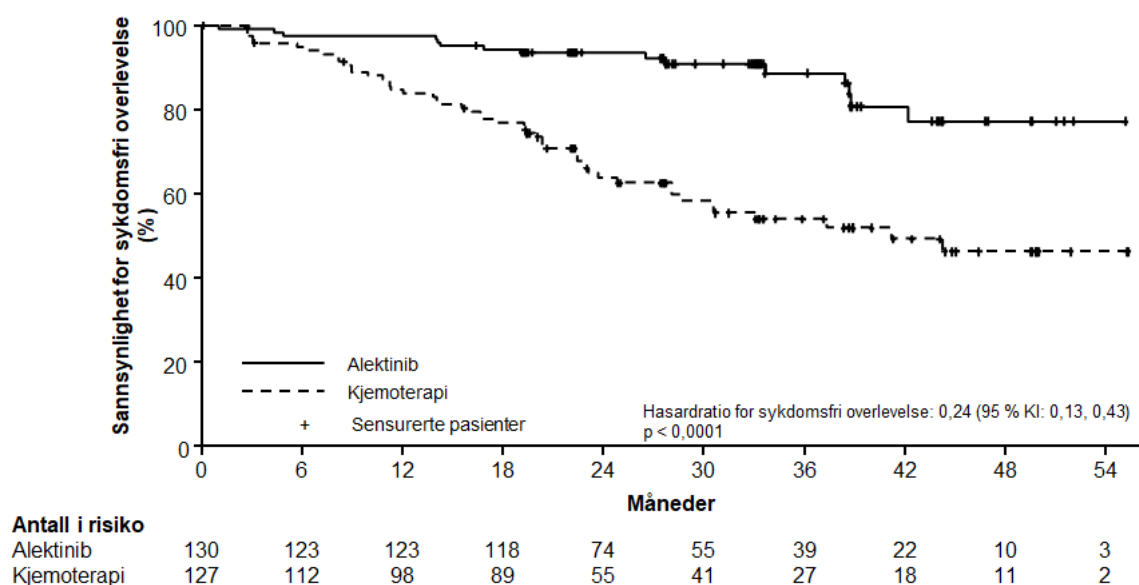
Tabell 4: Utprøvervurderte DFS-resultater i ALINA

Effektparameter	Stadium II–IIIA		ITT-populasjon	
	Alecensa n = 116	Kjemoterapi n = 115	Alecensa n = 130	Kjemoterapi n = 127
Antall DFS-hendelser (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Median DFS, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8, NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28,5, NE)
Stratifisert HR (95 % KI)*	0,24 (0,13, 0,45)		0,24 (0,13, 0,43)	
p-verdi (log-rank)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = Sykdomsfri overlevelse; ITT = Intent-to-Treat; KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbar; HR = hasardratio

*Stratifisert ved avstamning i stadium II-IIIa, stratifisert ved avstamning og stadium i stadium IB-IIIa.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for utprøverburdert DFS hos ITT-populasjonen



Behandling av avansert ALK-positiv NSCLC

Tidligere ubehandlede pasienter

Sikkerheten og effekten av Alecensa ble undersøkt i en global randomisert, åpen klinisk fase III studie (BO28984, ALEX) hos tidligere ubehandlede ALK-positive NSCLC-pasienter. Pasientene skulle ha positiv sentral vevsprøvetest for ALK-proteinekspressjon med Ventana anti-ALK (D5F3) immunhistokjemi før randomisering i studien.

Totalt ble 303 pasienter inkludert i fase III studien, 151 pasienter ble randomisert til krizotinib-armen og 152 pasienter til Alecensa-armen, der de fikk Alecensa oralt, med anbefalt dose på 600 mg to ganger daglig.

Stratifiseringsfaktorer for randomisering var Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus ((ECOG PS) (0/1 vs. 2)), avstamning (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og metastaser i sentralnervesystemet (CNS) ved baseline (ja vs. nei). Det primære endepunktet i studien var å påvise bedre effekt av Alecensa versus krizotinib ved progresjonsfri overlevelse (PFS) etter utprøvers vurdering basert på 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST) versjon 1.1. Baseline-demografi og sykdomskaraktetika for Alecensa var median alder 58 år (54 år for krizotinib), 55 % kvinner (58 % for krizotinib), 55 % ikke-asiatiske (54 % for krizotinib), 61 % hadde aldri røkt (65 % for krizotinib), 93 % med ECOG PS 0 eller 1 (93 % for krizotinib), 97 % med stadium IV-sykdom (96 % for krizotinib), 90 % adenokarcinomhistologi (94 % for krizotinib), 40 % med CNS-metastaser ved baseline (38 % for krizotinib) og 17 % som tidligere har fått CNS-strålebehandling (14 % for krizotinib).

Studien oppfylte sitt primære endepunkt ved den primære analysen, der det ble påvist en statistisk signifikant forbedring i PFS, vurdert av utprøver. Effektdata oppsummeres i tabell 5, og Kaplan-Meier-kurven for PFS vurdert av utprøver vises i figur 2. I tillegg er Kaplan-Meier-kurven for total overlevelse fra den endelige OS-analysen presentert i figur 3.

Tabell 5 Oppsummering av effektresultater fra studie BO28984 (ALEX)

	Krizotinib n = 151	Alecensa n = 152
Median varighet av oppfølging (måneder) [‡]	23,3 (variasjon 0,3–123,5)	53,5 (variasjon 0,5–126,8)
Primært effektparameter		
PFS (INV) [†]		
Antall pasienter med hendelser n (%)	102 (68 %)	62 (41 %)
Median varighet (måneder)	11,1	NE
[95 % KI]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[95 % KI]	[0,34; 0,65]	
Stratifisert log-rank p-verdi	p < 0,0001	
Sekundære effektparametere		
PFS (IRF)*, [†]		
Antall pasienter med hendelser n (%)	92 (61 %)	63 (41 %)
Median varighet (måneder)	10,4	25,7
[95 % KI]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR	0,50	
[95 % KI]	[0,36; 0,70]	
Stratifisert log-rank p-verdi	p < 0,0001	
Tid til CNS progresjon (IRC)*, **, [†]		
Antall pasienter med hendelser n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
Årsak-spesifikk HR	0,16	
[95 % KI]	[0,10; 0,28]	
Stratifisert log-rank p-verdi	p < 0,0001	
12-måneders kumulativ insidens av CNS progresjon (IRC)		
[95 % KI]	41,4 % [33,2; 49,4]	9,4 % [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, ***, [†]		
Respondere n (%)	114 (75,5 %)	126 (82,9 %)
[95 % KI]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
Total overlevelse*, [‡]		
Antall pasienter med hendelser n (%)	73 (48,3%)	76 (50,0 %)
Median (måneder)	54,2	81,1
[95 % KI]	[34,6; 75,6]	[62,3; NE]
HR	0,78	
[95 % KI]	[0,56; 1,08]	
Varighet av response (INV) [‡]		
Median (måneder)	n = 115 11,1	n = 126 42,3
[95 % KI]	[7,9; 13,0]	[31,3; 51,3]

	Krizotinib n = 151	Alecensa n = 152
CNS-ORR hos pasienter med målbare CNS metastaser ved baseline [†]	n = 22	n = 21
CNS respondere n (%) [95 % KI]	11 (50,0 %) [28,2; 71,8]	17 (81,0 %) [58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5 %)	8 (38 %)
CNS-DOR, median (måneder) [95 % KI]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR hos pasienter med målbare og ikke-målbare CNS metastaser ved baseline (IRC) [†]	n = 58	n = 64
CNS respondere n (%) [95 % KI]	15 (25,9 %) [15,3; 39,0]	38 (59,4 %) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9 %)	29 (45 %)
CNS-DOR, median (måneder) [95 % KI]	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

* Sekundærhovedendepunkt i hierarkiske testforløp

** Konkurrerende risikoanalyse av CNS-progresjon, systemisk progresjon og død som konkurrerende hendelser

*** 2 pasienter i krizotinib-armen og 6 pasienter i alectinib-armen hadde CR

[†] Data fra primæranalyse

[‡] Data fra endelig OS-analyse, som ble utført etter at 149 dødsfall hadde intruffet

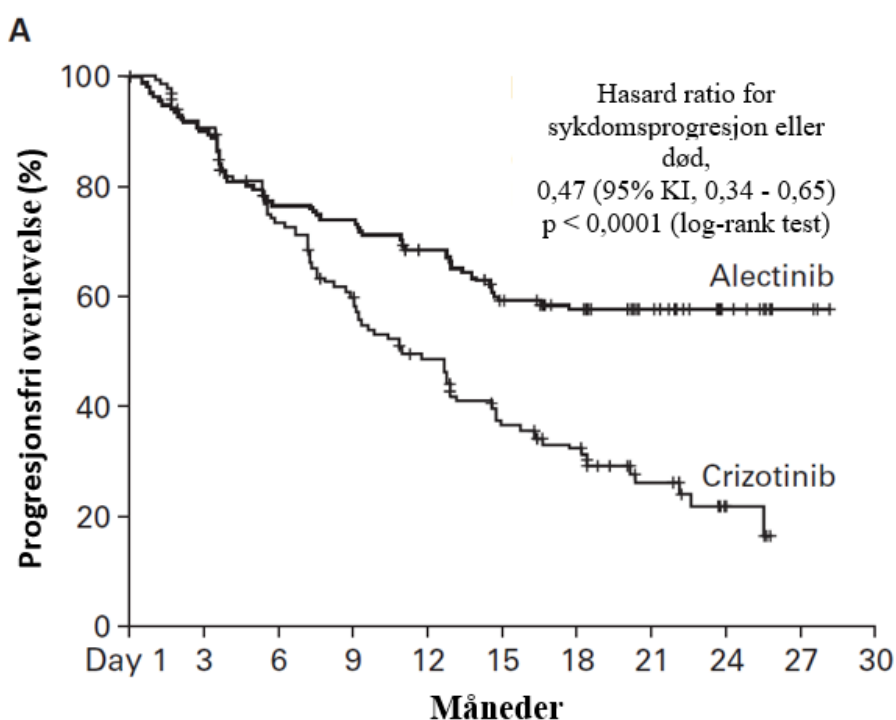
KI = konfidensintervall; CNS = sentralnervesystem; CR = komplett respons; DOR = varighet av respons;

HR = hasard ratio; IRC = uavhengig evalueringskomite; INV = utprøver; NE = ikke estimerbart;

ORR = objektiv responsrate; PFS = progresjonsfri overlevelse

PFS gevinsten var konsistent for pasienter med CNS-metastaser ved baseline (hasard ratio (HR) = 0,40, 95 % konfidensintervall (KI): 0,25–0,64, median PFS for Alecensa = ikke estimerbart (NE), 95 % KI: 9,2-NE, median PFS for krizotinib = 7,4 måneder, 95 % KI: 6,6-9,6) og uten CNS-metastaser ved baseline (HR = 0,51, 95 % KI: 0,33–0,80, median PFS for Alecensa = NE, 95 % KI: NE, NE, median PFS for krizotinib = 14,8 måneder, 95 % KI: 10,8–20,3), hvilket indikerer, at Alecensa er forbundet med større fordeler enn krizotinib i begge undergruppene.

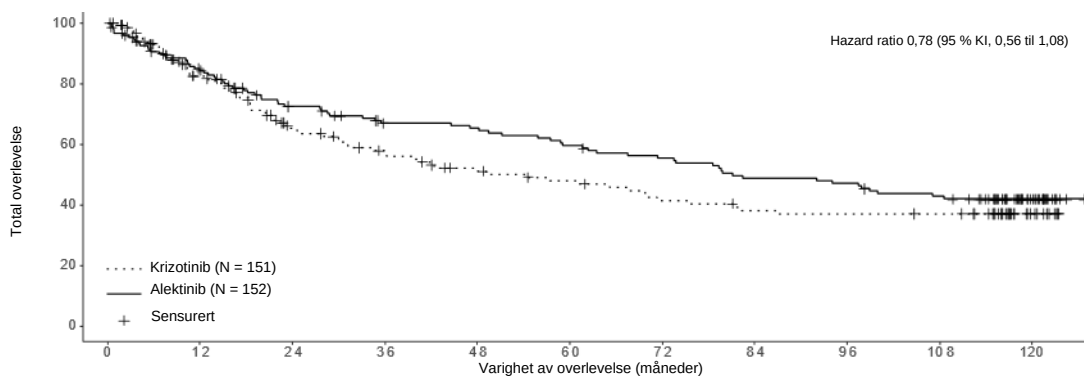
Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for PFS vurdert av utprøver i BO28984 (ALEX)



Antall i risiko

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

Figur 3 Kaplan Meier-kurve for total overlevelse i BO28984 (ALEX)



Pasienter tidligere behandlet med krizotinib

Sikkerhet og effekt av Alecensa hos ALK-positive NSCLC-pasienter tidligere behandlet med krizotinib ble undersøkt i to kliniske fase I/II-studier (NP28673 og NP28761).

NP28673

Studie NP28673 var en fase I/II enarmet, multisenterstudie gjennomført hos pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC og som tidligere hadde progrediert på krizotinib-behandling. I tillegg til krizotinib kunne pasientene tidligere ha fått behandling med kjemoterapi. Totalt var 138 pasienter inkludert i fase II-delen av studien og fikk Alecensa oralt i anbefalt dose på 600 mg to ganger daglig.

Det primære endepunktet var å vurdere effekten av Alecensa på objektiv responsrate (ORR) i den totale populasjonen (med eller uten tidligere eksponering for cytotoxisk kjemoterapibehandling) vurdert av en sentral uavhengig evalueringskomité (IRC) ved bruk av RECIST versjon 1.1. Det andre primære endepunktet var vurdering av ORR hos pasienter med tidligere eksponering for cytotoxisk kjemoterapibehandling av en sentral uavhengig evalueringskomité ved bruk av RECIST 1.1. En lavere konfidensgrense for den estimerte ORR over det prespesifiserte nivået på 35 % ville gitt et statistisk signifikant resultat.

Pasientdemografien var i samsvar med den ALK-positive NSCLC-populasjonen. De demografiske karakteristika i den totale studiepopulasjonen var 67 % kaukasiske, 26 % asiatiske, 56 % kvinner og median alder var 52 år. De fleste pasientene hadde ikke tidligere røykt (70 %). ECOG PS var 0 eller 1 i 90,6 % av pasientene og 2 i 9,4 % av pasientene ved baseline. På tidspunktet for inklusjon i studien hadde 99 % av pasientene sykdom i stadium IV, 61 % hadde hjernemetastaser og hos 96 % av pasientene var tumorene klassifisert som adenokarsinom. Blant pasientene som var inkludert i studien hadde 20 % av pasientene tidligere progrediert på kun krizotinib-behandling og 80 % hadde tidligere progrediert på krizotinib og minst ett kjemoterapiregime.

NP28761 studien

NP28761 studien var en fase I/II enarmet multisenterstudie gjennomført hos pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC som tidligere hadde progrediert på krizotinib-behandling. I tillegg til krizotinib, kunne pasienten tidligere ha fått behandling med kjemoterapi. Totalt ble 87 pasienter inkludert i fase II-delen av studien og fikk Alecensa oralt i anbefalt dose på 600 mg to ganger daglig.

Det primære endepunktet var å evaluere effekten av Alecensa på ORR, vurdert av en sentral IRC ved bruk av RECIST versjon 1.1. En lavere konfidensgrense for den estimerte ORR over det prespesifiserte nivået på 35 % ville gitt et statistisk signifikant resultat.

Pasientdemografien var i samsvar med den ALK-positive NSCLC-populasjonen. De demografiske karakteristika i den totale studiepopulasjonen var 84 % kaukasiske, 8 % asiatiske, 55 % kvinner og median alder var 54 år. De fleste pasientene hadde ikke tidligere røykt (62 %). ECOG PS var 0 eller 1 hos 89,7 % av pasientene og 2 hos 10,3 % av pasientene ved baseline. På tidspunktet for inklusjon i studien hadde 99 % av pasientene sykdom i stadium IV, 60 % hadde hjernemetastaser og hos 94 % av pasientene var tumorene klassifisert som adenokarsinom. Blant pasientene som var inkludert i studien hadde 26 % av pasientene tidligere progrediert med kun krizotinib-behandling og 74 % hadde tidligere progrediert på krizotinib og minst ett kjemoterapiregime.

De viktigste effektresultatene fra studiene NP28673 og NP28761 er oppsummert i tabell 6. En oppsummering av den samlede analysen av CNS endepunkter er presentert i tabell 7.

Tabell 6 Effekteresultater fra studiene NP28673 og NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg to ganger daglig	NP28761 Alecensa 600 mg to ganger daglig
Median varighet av oppfølging (måneder)	21 (variasjon 1–30)	17 (variasjon 1–29)
Primære effektparametre		
ORR (IRC) i RE populasjon Respondere n (%) [95 % KI] ^b	n = 122 ^a 62 (50,8 %) [41,6 %, 60,0 %]	n = 67 ^b 35 (52,2 %) [39,7 %, 64,6 %]
ORR (IRC) hos pasienter tidligere behandlet med kjemoterapi Respondere n (%) [95 % KI]	n = 96 43 (44,8 %) [34,6 %, 55,3 %]	
Sekundære effektparametre		
DOR (IRC) Antall pasienter med hendelser n (%) Median (måneder) [95 % KI]	n = 62 36 (58,1 %) 15,2 [11,2, 24,9]	n = 35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9, NE]
PFS (IRC) Antall pasienter med hendelser n (%) Median varighet (måneder) [95 % KI]	n = 138 98 (71,0 %) 8,9 [5,6, 12,8]	n = 87 58 (66,7 %) 8,2 [6,3, 12,6]

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; IRC = uavhengig evalueringskomité; NE = ikke estimerbart; ORR = objektiv responsrate; PFS = progresjonsfri overlevelse; RE = respons evaluerbare

^a 16 pasienter hadde ikke målbar sykdom ved baseline i følge IRC. Disse ble ikke inkludert i populasjonen som var evaluerbare for respons av ICR.

^b 20 pasienter hadde ikke målbar sykdom ved baseline i følge IRC. Disse ble ikke inkludert i populasjonen som var evaluerbare for respons av ICR.

ORR resultater for studiene NP28673 og NP28761 var konsistente på tvers av undergrupper av pasientens baseline karakteristika som alder, kjønn, rase, ECOG PS CNS-metastase og tidligere bruk av kjemoterapi, særlig siden et lite antall pasienter er vurdert i enkelte undergrupper.

Tabell 7 Oppsummering av den samlede analysen av CNS-endepunktene fra studiene NP28673 og NP28761

CNS-parametre (NP28673 og NP28761)	Alecensa 600 mg to ganger daglig
Pasienter med målbare CNS-lesjoner ved baseline	n = 50
CNS ORR (IRC)	
Respondere (%)	32 (64,0 %)
[95 % KI]	[49,2 %, 77,1 %]
Fullstendig respons	11 (22,0 %)
Delvis respons	21 (42,0 %)
CNS DOR (IRC)	n = 32
Antall pasienter med hendelser (%)	18 (56,3 %)
Median (måneder)	11,1
[95 % KI]	[7,6, NE]

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; IRC = uavhengig evalueringskomité; ORR = objektiv responsrate; NE = ikke estimerbart

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Alecensa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lungekarsinom (småcellet og ikke-småcellet karsinom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene for alektinib og dens aktive hovedmetabolitt (M4) har blitt karakterisert i ALK-positive NSCLC-pasienter og friske forsøkspersoner. Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse, var geometrisk gjennomsnitt (variasjonskoeffisient %) steady-state C_{maks} , C_{min} og $AUC_{0-12timer}$ for alektinib henholdsvis på ca. 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) og 7430 ng*t/ml (45,7 %). Den geometriske middeler verdi steady-state C_{maks} , C_{min} og $AUC_{0-12timer}$ for M4 var henholdsvis på ca. 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) og 2810 ng*t/ml (45,9 %).

Absorpsjon

Etter oral administrering av 600 mg to ganger daglig i ikke-fastende tilstand hos ALK-positive NSCLC-pasienter, ble alektinib absorbert og nådde t_{maks} etter ca. 4 til 6 timer.

Alektinib steady-state oppnås innen 7 dager ved kontinuerlig dosering med 600 mg to ganger daglig. Akkumulasjonsratioen for regimet med 600 mg to ganger daglig, var omtrent 6-ganger. PK-populasjonsanalyser støtter doseproporsjonaliteten for alektinib over doseringsområdet 300 til 900 mg i ikke-fastende tilstand.

Den absolutte biotilgjengeligheten av alektinib kapsler var 36,9 % (90 % KI: 33,9 %, 40,3 %) i ikke-fastende tilstand hos friske personer.

Etter en enkelt oral administrering av 600 mg sammen med et fettriikt, høykalorimåltid, var alektinib og M4 eksponeringen økt omtrent 3 ganger i forhold til fastende tilstand (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Alektinib og hovedmetabolitten M4 er sterkt bundet til humane plasmaproteiner (> 99 %), uavhengig av konsentrasjonen av virkestoffet. Den gjennomsnittlige humane blod-til-plasma-konsentrasjonsratioen for alektinib og M4 er på henholdsvis 2,64 og 2,50 ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*.

Det geometriske gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) av alektinib etter intravenøs administrasjon var 475 l, og indikerer omfattende distribusjon i vev.

Basert på *in vitro*-data er ikke alektinib et substrat for P-gp. Alektinib og M4 er ikke substrater for BCRP eller organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1/B3.

Biotransformasjon

In vitro metabolismestudier viste at CYP3A4 er det viktigste CYP-isozymet som medierer metabolismen for alektinib og hovedmetabolitten M4, og er anslått å bidra til 40–50 % av alektinibmetabolismen. Resultater fra den humane massebalanse-studien viste at alektinib og M4 var de viktigste sirkulerende substansene i plasma med 76 % av den totale radioaktivitet i plasma. Det geometriske gjennomsnittet Metabolitt/foreldreforholdet ved steady-state er 0,399.

Metabolitt M1b ble detektert som en mindre metabolitt *in vitro* og i humant plasma i friske frivillige. Dannelsen av metabolitt M1b og dets mindre isomer M1a er sannsynligvis katalysert av en kombinasjon av CYP isozymer (inkludert isozymer andre enn CYP3A) og aldehyd dehydrogenase (ALDH) enzymer.

In vitro studier indikerer at hverken alektinib eller dens hovedmetabolitt (M4) hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Alektinib hemmet ikke OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2 ved kliniske relevante konsentrasjoner *in vitro*.

Eliminasjon

Etter administrering av en enkeltdose av ^{14}C -merket alektinib administrert oralt til friske individer ble det meste av radioaktiviteten utskilt i feces (gjennomsnittlig gjenvinning på 97,8 %) med minimal utskillelse i urin (gjennomsnittlig gjenvinning 0,46 %). I feces ble 84 % og 5,8 % av dosen utskilt som henholdsvis uforandret alektinib eller M4.

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse, var tilsynelatende clearance (CL/F) av alektinib 81,9 l/time. Det geometriske gjennomsnittet av de individuelle halveringstidsestimatene ved eliminering for alektinib var 32,5 timer. De tilsvarende verdier for M4 var på henholdsvis 217 l/time, og 30,7 timer.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ubetydelige mengder alektinib og den aktive metabolitten M4 utskilles uendret i urinen (< 0,2 % av dosen). Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse var eksponering for alektinib og M4 tilsvarende hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Farmakokinetikken til alektinib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon kan øke plasmakonsentrasjonen av alektinib og/eller dets hovedmetabolitt M4 da eliminering av alektinib i hovedsak skjer gjennom metabolisme i leveren. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse var eksponering for alektinib og M4 tilsvarende hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon.

Etter administrering av en peroral enkeltdose på 300 mg alektinib hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon, var C_{max} for alektinib den samme og AUC_{inf} for alektinib var 2,2 ganger høyere sammenlignet med de samme parametrene hos friske personer. C_{max} og AUC_{inf} for M4 var henholdsvis 39 % og 34 % lavere, som resulterte i en kombinert eksponering for alektinib og M4 (AUC_{inf}) 1,8 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske personer.

Studien ved nedsatt leverfunksjon inkluderte også en gruppe med moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Det ble observert en beskjeden høyere eksponering for alektinib i denne gruppen sammenlignet med friske personer. Personene i Child-Pugh B-gruppen hadde imidlertid generelt ikke

unormal bilirubin, albumin eller protrombintid, som indikerer at de muligens ikke er fullt ut representative for personer med moderat nedsatt leverfunksjon med redusert metabolsk kapasitet.

Effekter av alder, kroppsvekt, etnisitet og kjønn

Alder, kroppsvekt, etnisitet og kjønn hadde ingen betydningsfull klinisk effekt på den systemiske eksponeringen av alektinib og M4. Kroppsvektområdet til pasienter inkludert i kliniske studier er 36,9–123 kg. Det er ingen tilgjengelig data på pasienter med ekstrem kroppsvekt (> 130 kg) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier for å fastslå det karsinogene potensialet til alektinib.

Mutagenitet

Alektinib var ikke mutagent *in vitro* i bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames), men induerte en liten økning i numeriske avvik i en *in vitro* cytogenetisk analyse ved bruk av metabolsk aktiverte lungeceller fra kinesisk hamster (CHL) og mikronuklei i en mikronukleustest av rottebeinmarg. Mekanismen for induksjon av mikronukleus var unormal kromosomsegregering (aneugenisitet) og ikke en klastogen effekt på kromosomer.

Nedsatt fertilitet

Ingen fertilitetsstudier hos dyr har blitt utført for å vurdere effekten av alektinib. Ingen bivirkninger på mannlige og kvinnelige kjønnsorganer ble observert i generelle toksikologistudier. Disse studiene ble utført hos rotter og aper ved eksponeringer lik eller større enn henholdsvis 2,6 ganger og 0,5 ganger av human eksponering som målt ved arealet under kurven (AUC) ved anbefalt dose på 600 mg to ganger daglig.

Teratogenitet

Alektinib forårsaket embryoføtal toksisitet hos drektige rotter og kaniner. Hos drektige rotter, forårsaket alektinib totalt embryoføtalt tap (abort) ved eksponering 4,5 ganger den humane AUC eksponeringen og små fostre med forsinket ossifisering og små misdannelser av organer ved eksponering 2,7 ganger human AUC eksponering. Hos drektige kaniner forårsaket alektinib embryoføtalt tap, små fostre og økt insidens av endringer i skjelett ved eksponering 2,9 ganger den humane AUC-eksponeringen ved anbefalt dosen 2,9 ganger human AUC eksponering.

Andre

Alektinib absorberer ultraviolett (UV)-lys mellom 200 og 400 nm, og viste et fototoksisk potensiale i en *in vitro* sikkerhetstest av lys i dyrkede murine fibroblaster etter UVA-bestråling.

Målorganer hos både rotte og ape ved klinisk relevante eksponeringer i toksikologistudiene med gjentatt dosering inkluderte, men var ikke begrenset til, erytroidsystemet, mage-tarmkanalen og det hepatobiliære system.

Unormal erytrocyttmorfologi ble observert ved eksponering lik eller større enn 10–60 % human eksponering ved AUC ved anbefalt dose. Forlengelse av proliferativ sone i gastrointestinal (GI)-mucosa hos begge arter ble observert ved eksponering lik eller større enn 20–120 % av den humane AUC eksponeringen ved anbefalt dose. Økt hepatisk alkalisk fosfatase (ALP) og direkte bilirubin i lever, samt vakuolisering/degenerasjon/nekrose av epitelet i gallegang og utvidelse/fokal nekrose av hepatocytter ble observert hos rotter og/eller aper ved eksponering lik eller større enn 20–30 % av human eksponering ved AUC med anbefalt dose.

En mild hypotensiv effekt er observert hos aper ved rundt klinisk relevant eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat
Hydroksypropylcellulose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat
Karmellosekalsium

Kapselskall

Hypromellose
Karragenan
Kaliumklorid
Titandioksid (E 171)
Maisstivelse
Karnaubavoks

Trykkfarge

Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)
Indigokarmin aluminumlakk (E 132)
Karnaubavoks
Hvit skjellakk
Glyserol monooleat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks

Oppbevares i originalpakningen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blisterbrett som inneholder 8 harde kapsler.
Pakningsstørrelse 224 (4 pakninger á 56) harde kapsler.

HDPE boks med en barnesikret lukning og et integrert tørremiddel.
Pakningsstørrelse: 240 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. februar 2017
Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
-
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å evaluere effekten av Alecensa som monoterapi som adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med stadium IB (≥ 4 cm) – IIIA ALK-positiv NSCLC, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn følgende resultater fra BO40336-studien: • Oppdaterte beskrivende DFS- og beskrivende OS-resultater • Resultater fra 5-års oppfølging av overlevelse	Q3 2025 Q3 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alecensa 150 mg kapsler, harde
alektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder alektinibhydroklorid tilsvarende 150 mg alektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

224 (4 pakninger à 56) harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1169/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

alecensa

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DELPAKNING FOR BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alecensa 150 mg kapsler, harde
alektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder alektinibhydroklorid tilsvarende 150 mg alektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

56 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1169/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Alecensa

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alecensa 150 mg kapsler, harde
alektinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alecensa 150 mg kapsler, harde
alektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder alektinibhydroklorid tilsvarende 150 mg alektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

240 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1169/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

alecensa

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**BOKS ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alecensa 150 mg kapsler, harde
alektinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder alektinibhydroklorid tilsvarende 150 mg alektinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

240 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1169/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Alecensa 150 mg kapsler, harde alektinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Alecensa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Alecensa
3. Hvordan du bruker Alecensa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Alecensa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Alecensa er og hva det brukes mot

Hva Alecensa er

Alecensa er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet alektinib.

Hva Alecensa brukes mot

Alecensa brukes for å behandle voksne med en type lungekreft som kalles 'ikke-småcellet lungekreft' ('NSCLC') som er 'ALK-positiv' – dette betyr at kreftcellene dine har en feil i et gen som lager et enzym kalt ALK ('anaplastisk lymfom kinase') fusjon, se 'Hvordan Alecensa virker' nedenfor.

Alecensa kan forskrives til deg:

- etter fjerning av kreften din, som en postkirurgisk (adjuvant) behandling, eller
- som første behandling av lungekreft som har spredt seg til andre deler av kroppen (fremskreden), eller hvis du tidligere har blitt behandlet med et legemiddel som inneholder 'krizotinib'.

Hvordan Alecensa virker

Alecensa blokkerer virkningen av et enzym som kalles 'ALK tyrosinkinase'. Unormale former av dette enzymet (på grunn av feil i genet som lager det) bidrar til å fremme veksten av kreftceller. Alecensa kan forsinke eller stanse veksten av kreften og kan forhindre at svulsten kommer tilbake etter fjerning ved kirurgi. Det kan også hjelpe til med å krympe kreftsvulsten.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Alecensa virker eller hvorfor du har fått forskrevet dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Alecensa

Bruk ikke Alecensa

- dersom du er allergisk overfor alektinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Alecensa.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Alecensa:

- dersom du noen gang har hatt mage- eller tarmproblemer som hull (perforasjon), dersom du har en tilstand som fører til betennelse i magen eller tarmen (divertikulitt) eller du har spredning av kreft (metastaser) i mageregionen (abdomen). Det er mulig at Alecensa kan øke risikoen for å få hull i vegg i magen eller tarmen din.
- dersom du har et nedarvet problem som kalles 'galaktoseintoleranse', 'medfødt laktasemangel' eller 'glukose-galaktose malabsorpsjon'.

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Alecensa.

Snakk med lege umiddelbart etter å ha tatt Alecensa:

- dersom du opplever kraftige magesmerter, feber, frysninger, kvalme, oppkast eller hard eller oppblåst mage. Dette kan være symptomer på et hull i vegg i magen eller tarmen din.

Alecensa kan forårsake bivirkninger som du må informere legen din om umiddelbart. Dette inkluderer:

- leverskade (hepatotoksisitet). Legen din vil ta blodprøver før du starter behandlingen, deretter hver 2. uke i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og deretter sjeldnere. Dette er for å sjekke at du ikke har noen leverproblemer mens du tar Alecensa. Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende tegnene; gulfarging av huden eller det hvite i øynene dine, smerte på høyre side av ditt mageområde, mørk urin, kløende hud, mindre sultfølelse enn vanlig, kvalme eller oppkast, tretthetsfølelse, får lettere blødning eller blåmerker enn normalt.
- langsom hjerterytme (bradykardi).
- lungebetennelse (pneumoni). – Alecensa kan forårsake alvorlig eller livstruende hevelse (betennelse) i lungene under behandling. Tegnene kan ligne de fra din lungekreft. Fortell legen din umiddelbart dersom du har noen nye eller forverrede tegn inkludert pustevansker, kortpustethet eller hoste med eller uten slim, eller feber.
- alvorlig muskelsmerte, ømhet og svakhet (myalgi). Legen din vil ta blodprøver minst hver 2 uke i den første måneden og etter behov under behandling med Alecensa. Snakk med legen din umiddelbart hvis det oppstår nye eller forverrede tegn på muskelproblemer, inkludert uforklaring muskelsmerte eller muskelsmerte som ikke går bort, ømhet eller svakhet.
- unormal nedbrytning av røde blodceller (hemolytisk anemi). Fortell legen din umiddelbart hvis du føler deg trett, svak eller kortpustet.

Se opp for disse når du bruker Alecensa. Se 'Bivirkninger' i avsnitt 4 for mer informasjon.

Følsomhet for sollys

Unngå å eksponere deg for sollys i lengre periode når du tar Alecensa og i 7 dager etter at du har stoppet behandlingen. Du må smøre deg med solkrem og leppepomade med solfaktor (SPF) 50 eller høyere for å unngå solbrenthet.

Tester og undersøkelser

Når du bruker Alecensa vil legen din ta blodprøver før du starter behandlingen, deretter hver 2. uke i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og deretter sjeldnere. Dette er for å sjekke at du ikke har noen lever eller muskelproblemer når du tar Alecensa.

Barn og ungdom

Alecensa er ikke undersøkt hos barn eller ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Alecensa

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler fordi Alecensa kan påvirke hvordan andre legemidler virker. Det er også noen andre legemidler som kan påvirke hvordan Alecensa virker.

Det er viktig å snakke med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- digoksin, et legemiddel brukt i behandling av hjerteproblemer
- dabigatraneteksilat, et legemiddel brukt i behandling av blodpropper
- metotreksat, et legemiddel brukt i behandling av alvorlig leddbetennelse, kreft og hudsykdommen psoriasis
- nilotinib, et legemiddel brukt i behandling av visse typer kreft
- lapatinib, et legemiddel brukt i behandling av visse typer brystkreft
- mitoksantron, et legemiddel brukt i behandling av visse typer kreft eller multipel sklerose (en sykdom som påvirker sentralnervesystemet og skader isolasjonslaget som beskytter nervene)
- everolimus, et legemiddel brukt i behandling av visse typer kreft eller for å forhindre at kroppens immunsystem avviser et transplantert organ
- sirolimus, et legemiddel brukt for å forhindre at kroppens immunsystem avviser et transplantert organ
- topotekan, et legemiddel brukt i behandling av visse typer kreft
- legemidler brukt i behandling av ervervet immunsviktsyndrom/humant immunsviktvirus (aids/hiv) (feks. ritonavir, sakinavir)
- legemidler brukt til å behandle infeksjoner. Dette inkluderer legemidler som behandler soppinfeksjoner (antifungale legemidler slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) og legemidler som behandler visse typer bakterielle infeksjoner (antibiotika slik som telitromycin)
- Johannesurt, et naturlegemiddel brukt til å behandle depresjon
- legemidler brukt til å stoppe epileptiske anfall (antiepileptika slik som fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital)
- legemidler brukt til å behandle tuberkulose (feks. rifampicin, rifabutin)
- nefazodon, et legemiddel brukt til å behandle depresjon

Orale prevensjonsmidler

Hvis du tar Alecensa mens du bruker orale prevensjonsmidler, kan de orale prevensjonsmidlene være mindre effektive.

Inntak av Alecensa med mat og drikke

Snakk med lege eller apotek dersom du drikker grapefruktjuice eller spiser grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner, Sevilla-appelsiner) når du behandles med Alecensa da det kan endre på mengden av Alecensa i kroppen din.

Prevensjon, graviditet og amming

Prevensjon – informasjon til kvinner

- Du skal ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Hvis du kan bli gravid må du bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst 5 uker etter å ha avsluttet behandlingen. Hvis du tar Alecensa mens du bruker orale prevensjonsmidler, kan de orale prevensjonsmidlene være mindre effektive.

Prevensjon – informasjon til menn

- Du skal ikke gjøre en kvinne gravid mens du tar dette legemidlet. Hvis din kvinnelige partner kan bli gravid, må du bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst 3 måneder etter å ha avsluttet behandlingen.

Snakk med legen om riktig prevensjon for deg og din partner.

Graviditet

- Ikke ta Alecensa dersom du er gravid. Dette fordi det kan skade barnet.
- Snakk med lege umiddelbart dersom du blir gravid mens du bruker legemidlet eller i løpet av 5 uker etter å ha tatt siste dose.
- Snakk med lege umiddelbart dersom din kvinnelige partner blir gravid mens du tar legemidlet eller i løpet av 3 måneder etter å ha tatt siste dose. Din kvinnelige partner må rådføre seg med lege.

Amming

- Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet. Dette fordi det er ukjent om Alecensa kan overføres til morsmelk og derfor kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ta spesielt hensyn når du kjører eller bruker maskiner da du kan utvikle synsproblemer eller langsom hjerterytme eller lavt blodtrykk som kan føre til besvimelse eller svimmelhet mens du tar Alecensa.

Alecensa inneholder laktose

Alecensa inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Alecensa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 48 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver anbefalte daglige dose (1200 mg). Dette tilsvarer 2,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Alecensa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen er 4 kapsler (600 mg) to ganger daglig.
- Dette betyr at du tar totalt 8 kapsler (1200 mg) hver dag.

Dersom du har alvorlige leverproblemer før oppstart av behandling med Alecensa:

- Den anbefalte dosen er 3 kapsler (450 mg) to ganger daglig.
- Dette betyr at du tar totalt 6 kapsler (900 mg) hver dag.

Noen ganger kan legen redusere dosen, stoppe behandlingen for en kort periode eller stoppe behandlingen din fullstendig dersom du ikke føler deg bra.

Hvordan du skal ta

- Alecensa skal tas via munnen. Svelg kapslene hele. Ikke åpne eller løse opp kapslene.
- Ta Alecensa sammen med mat.

Dersom du kaster opp etter å ha tatt Alecensa

Ikke ta en ekstra dose dersom du kaster opp etter å ha tatt en dose Alecensa, men ta den neste dosen til vanlig tid.

Dersom du tar for mye av Alecensa

Kontakt lege eller dra til sykehus umiddelbart dersom du tar mer Alecensa enn du skal. Ta med pakningen med legemidlet og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Alecensa

- Dersom det er mer enn 6 timer til neste dose kan den glemte dosen tas så snart du husker det.
- Dersom det er mindre enn 6 timer til neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Alecensa

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med lege først. Det er viktig å ta Alecensa to ganger daglig så lenge legen forskriver det til deg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet. Noen bivirkninger kan være alvorlige.

Dersom du opplever noen av de følgende bivirkninger, kontakt lege umiddelbart. Legen din kan redusere dosen, stoppe behandlingen for en kort periode eller stoppe behandlingen din fullstendig:

- Nye eller forverrede tegn inkludert problemer med å puste, kortpustethet eller hoste med eller uten slim, eller feber – tegnene kan ligne de fra din lungekreft (potensielle tegn på lungebetennelse – pneumonitt). Alecensa kan forårsake alvorlig eller livstruende betennelse i lungene under behandling.
- Gultfarging av huden eller det hvite i øynene dine, smerte på høyre side av ditt mageområde, mørk urin, kløende hud, mindre sultfølelse enn vanlig, kvalme eller oppkast, tretthetsfølelse, får lettere blødning eller blåmerker enn normalt (mulige tegn på leverproblemer).
- Nye eller forverrede tegn på muskelproblemer, inkludert uforklarlig muskelsmerte eller muskelsmerte som ikke går bort, ømhet eller svakhet (potensielle tegn på muskelproblemer).
- Besvimelse, svimmelhet og lavt blodtrykk (potensielle tegn på langsom hjerterytme).
- Føler deg trett, svak eller kortpustet (potensielle tegn på unormal nedbrytning av røde blodceller, kjent som hemolytisk anemi).

Andre bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- unormale resultater av blodprøver ved undersøkelse for leverproblemer (høye verdier av alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase og bilirubin)
- unormale blodprøveresultater ved undersøkelse av muskelskade (høyt nivå av kreatininfosfokinase)

- unormale blodprøveresultater ved undersøkelse av leversykdom eller bensykdommer (høyt nivå av alkalisk fosfatase)
- du kan føle deg trøtt, svak eller kortpustet på grunn av en reduksjon i antall røde blodceller, også kalt anemi
- oppkast – ikke ta en ekstra dose dersom du kaster opp etter å ha tatt en dose Alecensa, men ta den neste dosen til vanlig tid
- forstoppelse
- diaré
- kvalme
- utslett
- hevelse som er forårsaket av økt væskeansamling i kroppen (ødem)
- vektøkning
- unormale blodprøveresultater ved undersøkelse av nyrefunksjonen (høyt nivå av kreatinin)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i slimhinnen i munnen
- følsomhet for sollys – unngå å eksponere deg for sollys i lengre tidsperiode når du tar Alecensa og i 7 dager etter at du har stoppet. Du må smøre deg med solkrem og leppepomade med solfaktor (SPF) 50 eller høyere for å unngå solbrenthet.
- endring av smakssans
- problemer med øynene, inkludert uklart syn, synstap, svarte prikker eller hvite prikker i synsfeltet og dobbeltsyn
- økte nivåer av urinsyre i blodet (hyperurikemi)
- nyreproblemer, inkludert raskt tap av nyrefunksjon (akutt nyreskade)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Alecensa

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller boksen og blisterpakningen etter EXP (forkortelse brukt for utløpsdato). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis Alecensa er pakket i blisterpakning, skal de oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Hvis Alecensa er pakket i bokser, skal de oppbevares i originalpakningen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Alecensa

- Virkestoffet er alektinib. Hver harde kapsel inneholder alketinibhydroklorid tilsvarende 150 mg alektinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - *Kapselinhold:* Laktose monohydrat (se avsnitt 2 ‘Alecensa inneholder laktose), hydroksypropylcellulose, natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2 “Alecensa inneholder natrium”), magnesiumstearat og karmellosekalsium

- *Kapselskall*: Hypromellose, karragenan, kaliumklorid, titandioksid (E 171), maisstivelse og karnaubavoks
- *Trykkfarge*: Rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), indigokarmin aluminumslakk (E 132), karnaubavoks, hvit skjellakk og glyserol monooleat

Hvordan Alecensa ser ut og innholdet i pakningen

Alecensa harde kapsler er hvite, med 'ALE' trykt med sort farge på toppen og '150 mg' trykt med sort farge på hoveddelen.

Kapslene ligger i blisterpakninger og er tilgjengelig i esker som inneholder 224 harde kapsler (4 pakninger á 56). Kapslene er også tilgjengelig i plastbokser som inneholder 240 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd

Slovenská republika

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

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.