

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alecensa 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg alektiniba v obliki alektinibijevega klorida.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 33,7 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 6 mg natrija (v obliki natrijevega lavrilsulfata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda kapsula bele barve in dolžine 19,2 mm, ki ima na pokrovčku s črno barvo izpisano "ALE" in na telesu s črno barvo "150 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) po resekciji

Zdravilo Alecensa je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim (ALK – anaplastična limfomska kinaza) NDRP z velikim tveganjem za ponovitev (za merila izbora glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje napredovalega NDRP

Zdravilo Alecensa je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NDRP.

Zdravilo Alecensa je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ALK-pozitivnim napredovalim NDRP, ki so se predhodno zdravili s krizotinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Alecensa mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Za izbiro bolnikov, ki imajo ALK-pozitivnega NDRP, je treba opraviti validiran preizkus za ALK. Ali je bolnikov NDRP ALK-pozitiven, je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alecensa.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Alecensa je 600 mg (štiri 150-mg kapsule) dvakrat na dan s hrano (celoten dnevni odmerek 1200 mg).

Bolniki z obstoječo hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) naj prejmejo začetni odmerek 450 mg dvakrat na dan s hrano (celoten dnevni odmerek 900 mg).

Trajanje zdravljenja

Adjuvantno zdravljenje NDRP po resekciji

Zdravljenje z zdravilom Alecensa je treba nadaljevati do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali 2 leti.

Zdravljenje napredovalega NDRP

Zdravljenje z zdravilom Alecensa je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Zapoznani ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Alecensa lahko bolniki izpuščeni odmerek vzamejo, če je do naslednjega odmerka še več kot 6 ur. Bolniki ne smejo vzeti dveh odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Če bolnik po uporabi odmerka zdravila Alecensa bruha, naj vzame naslednji odmerek ob predvidenem času.

Prilagoditve odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko obsega zmanjšanje odmerka, začasno prekinitev uporabe ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Alecensa. Odmerek zdravila Alecensa je treba zmanjševati v korakih po 150 mg dvakrat na dan, upoštevaje prenašanje. Zdravljenje z zdravilom Alecensa je treba ukiniti, če bolnik ne prenese odmerka 300 mg dvakrat na dan.

Smernice za prilagoditev odmerka so prikazane spodaj v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1. Shema zmanjševanja odmerka

Shema zmanjševanja odmerka	Odmerek
Odmerek	600 mg dvakrat na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	450 mg dvakrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	300 mg dvakrat na dan

Preglednica 2. Smernice za prilagoditev odmerka pri specifičnih neželenih učinkih (glejte poglavji 4.4 in 4.8)

Stopnja po CTCAE	Zdravljenje z zdravilom Alecensa
Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis katere koli stopnje	Takoj prekinite zdravljenje z zdravilom Alecensa. Če ni ugotovljenega drugega razloga za IBP/pnevmonitis, zdravljenje z zdravilom Alecensa ukinite.
Zvišanje ALT ali AST na > 5-kratno ZMN in celokupni bilirubin ≤ 2-kratna ZMN	Začasno prekinite uporabo zdravila, dokler se vrednosti ne normalizirajo ali znižajo na ≤ 3-kratno ZMN, nato znova začnite zdravljenje z manjšim odmerkom (glejte preglednico 1).
Zvišanje ALT ali AST na > 3-kratno ZMN in zvišanje celokupnega bilirubina na > 2-kratno ZMN, brez holestaze ali hemolize	Ukinite zdravljenje z zdravilom Alecensa.

Stopnja po CTCAE	Zdravljenje z zdravilom Alecensa
Bradikardija ^a stopnje 2 ali 3 (simptomatska, lahko je huda in klinično pomembna, potrebno je medicinsko ukrepanje)	Začasno prekinite uporabo zdravila, dokler se ne izboljša na stopnjo ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) oz. dokler ni srčna frekvenca ≥ 60 utripov/minuto. Ocenite sočasna zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, in antihipertenzivna zdravila. Če najdete sočasno zdravilo, ki je k temu pripomoglo, in ga ukinite ali prilagodite njegov odmerek, znova začnite s predhodnim odmerkom, ko se stanje izboljša na stopnjo ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) oz. ko je srčna frekvenca ≥ 60 utripov/minuto. Če ne najdete sočasnega zdravila, ki je k temu pripomoglo ali če takega zdravila ne ukinite oz. ne prilagodite njegovega odmerka, znova začnite z manjšim odmerkom (glejte preglednico 1), ko se stanje izboljša na stopnjo ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) oz. ko je srčna frekvenca ≥ 60 utripov/minuto.
Bradikardija ^a stopnje 4 (živiljenjsko ogrožujoče posledice, potrebno je nujno ukrepanje)	Če ne najdete sočasnega zdravila, ki je k temu pripomoglo, ukinite zdravljenje z zdravilom Alecensa. Če najdete sočasno zdravilo, ki je k temu pripomoglo, in ga ukinite ali prilagodite njegov odmerek, znova začnite z manjšim odmerkom (glejte preglednico 1), ko se stanje izboljša na stopnjo ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) oz. ko je srčna frekvenca ≥ 60 utripov/minuto; bolnika pogosto kontrolirajte, kot je klinično primerno. V primeru ponovitve ukinite zdravljenje.
Zvišanje CPK > 5-kratna ZMN	Začasno prekinite uporabo zdravila, dokler se vrednosti ne normalizirajo ali znižajo na $\leq 2,5$ -kratno ZMN, nato znova začnite zdravljenje z enakim odmerkom.
Zvišanje CPK > 10-kratna ZMN ali drugi pojav zvišanja CPK > 5-kratna ZMN	Začasno prekinite uporabo zdravila, dokler se vrednosti ne normalizirajo ali znižajo na $\leq 2,5$ -kratno ZMN, nato znova začnite zdravljenje z manjšim odmerkom, navedenim v preglednici 1.
Hemolitična anemija s hemoglobinom < 10 g/dl (stopnja ≥ 2)	Začasno prekinite uporabo zdravila do izboljšanja, nato znova začnite zdravljenje z manjšim odmerkom (glejte preglednico 1).

ALT = alanin-aminotransferaza, AST = aspartat-aminotransferaza, CPK = kreatin-fosfokinaza, CTCAE = terminološka merila *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, IBP = intersticijska bolezen pljuč, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti.

^a Srčna frekvenca manj kot 60 utripov na minuto.

Posebne populacije

Okvara jeter

Bolnikom z obstoječo blago (razreda A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Bolniki z obstoječo hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) naj prejmejo začetni odmerek 450 mg dvakrat na dan (celoten odmerek 900 mg) (glejte poglavje 5.2). Za vse bolnike z okvaro jeter je priporočeno ustrezno spremljanje (npr. spremljanje označevalcev delovanja jeter); glejte poglavje 4.4.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic zdravilo Alecensa ni raziskano. Ker je izločanje alektiniba skozi ledvice zanemarljivo, takšnim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Omejeni podatki glede varnosti in učinkovitosti zdravila Alecensa pri bolnikih, starih 65 let ali več, ne kažejo, da bi bilo treba starejšim bolnikom odmerek prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, starejše od 80 let, podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Alecensa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Močno prekomerna telesna masa (> 130 kg)

Farmakokinetične simulacije pri bolnikih z močno prekomerno telesno maso (tj. > 130 kg) za zdravilo Alecensa ne kažejo na premajhno izpostavljenost. Alektinib se dobro porazdeljuje in v klinične študije so vključili bolnike z razponom telesne mase od 36,9 do 123 kg. Za bolnike s telesno maso nad 130 kg podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Alecensa je namenjeno peroralni uporabi. Trde kapsule mora bolnik pogoltniti cele in jih ne sme odpirati ali raztapljati. Vzeti jih mora s hrano (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za alektinib ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so poročali o primerih IBP/pnevmonitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na pnevmonitis. Bolnikom, pri katerih je diagnosticirana IBP/pnevmonitis, je treba zdravljenje z zdravilom Alecensa nemudoma prekiniti; če ni mogoče ugotoviti drugih možnih vzrokov za IBP/pnevmonitis, je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih v ključnih kliničnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so se pojavila zvišanja alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) na več kot 5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) in zvišanja bilirubina na več kot 3-kratno ZMN (glejte poglavje 4.8). Večina teh dogodkov se je pojavila v prvih 3 mesecih zdravljenja. V ključnih kliničnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so poročali, da so imeli trije bolniki z zvišano AST/ALT stopnje 3 in 4 z zdravilom povzročeno poškodbo jeter. V kliničnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so pri enem bolniku zabeležili sočasno zvišanje ALT ali AST na več ali enako kot 3-kratno ZMN in celokupnega bilirubina na več ali enako kot 2-kratno ZMN, vrednosti alkalne fosfataze so bile normalne.

Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in celokupnim bilirubinom, je treba kontrolirati izhodiščno in nato na 2 tedna prve 3 mesece zdravljenja. Kasneje je treba spremljanje izvajati periodično, ker se dogodki lahko pojavijo po več kot 3 mesecih; pri bolnikih, ki se jim pojavi zvišanje aminotransferaz in bilirubina, morajo biti kontrole pogostejše. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo zdravila Alecensa začasno prekiniti in zdravilo znova uvesti v manjšem odmerku ali pa ga je treba ukiniti, kot je opisano v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2).

Huda mialgija in zvišanja kreatin-fosfokinaze (CPK)

Pri bolnikih v ključnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so poročali o mialgiji ali mišično-skeletnih bolečinah, vključno z dogodki stopnje 3 (glejte poglavje 4.8).

V ključnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so se pojavila zvišanja CPK, vključno z dogodki stopnje ≥ 3 (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) je bil mediani čas do zvišanja CPK stopnje 3 15 dni.

Bolnikom je treba naročiti, naj poročajo o vseh nepojasnjenih mišičnih bolečinah, občutljivosti ali šibkosti. Koncentracije CPK je treba določiti vsaka dva tedna v prvem mesecu zdravljenja, pri bolnikih, ki poročajo o simptomih, pa kot je klinično indicirano. Glede na izrazitost zvišanja CPK je treba uporabo zdravila Alecensa začasno prekiniti in zdravilo znova uvesti v manjšem odmerku (glejte poglavje 4.2).

Bradikardija

Med uporabo zdravila Alecensa se lahko pojavi simptomatska bradikardija (glejte poglavje 4.8). Srčno frekvenco in krvni tlak je treba kontrolirati, kot je klinično indicirano. V primeru asimptomatske bradikardije odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Če se bolniku pojavijo simptomatska bradikardija ali življenjsko ogrožujoči dogodki, je treba oceniti sočasna zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, in antihipertenzivna zdravila, odmerjanje zdravila Alecensa pa je treba prilagoditi, kot je opisano v preglednici 2 (glejte poglavji 4.2 in 4.5, Substrati P-gp in Substrati BCRP).

Hemolitična anemija

Med uporabo zdravila Alecensa so poročali o hemolitični anemiji (glejte poglavje 4.8). Če je koncentracija hemoglobina manjša od 10 g/dl in obstaja sum na hemolitično anemijo, prekinite uporabo zdravila Alecensa in uvedite ustrezne laboratorijske preiskave. V primeru potrjene hemolitične anemije zdravljenje z zdravilom Alecensa po izboljšanju znova začnite z manjšim odmerkom, kot je opisano v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2).

Perforacija prebavil

Pri bolnikih s povečanim tveganjem (npr. z anamnezo divertikulitisa, zasevki v prebavilih, sočasno uporabo zdravil z znanim tveganjem za perforacijo prebavil), ki se zdravijo z zdravilom Alecensa, so poročali o primerih perforacije prebavil. Če se pri bolnikih razvije perforacija prebavil, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih perforacije prebavil in jim svetovati, da se v primeru pojava takoj posvetujejo z zdravnikom.

Fotosenzibilnost

Med uporabo zdravila Alecensa je bila opisana fotosenzibilnost na sončno svetlobo (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj se med jemanjem zdravila Alecensa in vsaj še 7 dni po koncu zdravljenja izogibajo dolgotrajnejšemu izpostavljanju soncu. Prav tako jim je treba naročiti, naj za preprečitev sončnih opeklin uporabljajo širokospektralno sredstvo za sončenje in mazilo za ustnice (zaščitni faktor proti soncu [SPF – sun protection factor] ≥ 50), ki ščitita pred ultravijoličnimi žarki A in B (UVA in UVB).

Embriofetalna toksičnost

Zdravilo Alecensa lahko škoduje plodu, če je uporabljeno med nosečnostjo. Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Alecensa uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavja 4.5, 4.6 in 5.3). Moški bolniki s partnerkami v

rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alecensa uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Intoleranca za laktozo

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija na dnevni odmerek (1200 mg), kar je enako 2,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na alektinib

Na podlagi podatkov *in vitro* je CYP3A4 glavni encim v presnovi alektiniba in njegovega glavnega aktivnega presnovka M4; CYP3A katalizira od 40 do 50 % vse presnove v jetrih. M4 je *in vitro* pokazal podobno moč in aktivnost proti ALK.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba večkratnih peroralnih odmerkov 600 mg rifampicina (ki je močan induktor CYP3A) enkrat na dan z enkratnim peroralnim odmerkom 600 mg alektiniba je zmanjšala C_{max} alektiniba za 51 % in AUC_{inf} alektiniba za 73 % ter zvečala C_{max} M4 2,20-krat in AUC_{inf} M4 1,79-krat. Vpliv na skupno izpostavljenost alektinibu in M4 je bil majhen, C_{max} se je zmanjšala za 4 % in AUC_{inf} za 18 %. Glede na učinke na skupno izpostavljenost alektinibu in M4 med sočasno uporabo zdravila Alecensa in induktorjev CYP3A odmerka ni treba prilagoditi. Priporočljivo je ustrezno spremljanje bolnikov, ki sočasno jemljejo močne induktorje CYP3A (vključno z, vendar ne omejeno na karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*)).

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba večkratnih peroralnih odmerkov 400 mg posakonazola (ki je močan zaviralec CYP3A) dvakrat na dan z enkratnim peroralnim odmerkom 300 mg alektiniba je zvečala C_{max} alektiniba 1,18-krat in AUC_{inf} alektiniba 1,75-krat ter zmanjšala C_{max} M4 za 71 % in AUC_{inf} M4 za 25 %. Vpliv na skupno izpostavljenost alektinibu in M4 je bil majhen, C_{max} se je zmanjšala za 7 % in AUC_{inf} zvečala na 1,36-kratno vrednost. Glede na učinke na skupno izpostavljenost alektinibu in M4 med sočasno uporabo zdravila Alecensa in zaviralcev CYP3A odmerka ni treba prilagoditi. Priporočljivo je ustrezno spremljanje bolnikov, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A (vključno z, vendar ne omejeno na ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, grenivko ali grenko pomarančo).

Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu

Večkratni odmerki esomeprazola, zaviralca protonske črpalke, 40 mg enkrat na dan, niso imeli klinično pomembnega vpliva na skupno izpostavljenost alektinibu in M4. Zato med sočasno uporabo zdravila Alecensa in zaviralcev protonske črpalke ali drugih zdravil, ki zvišujejo pH v želodcu (npr. antagonistov receptorjev H_2 ali antacidov), odmerka ni treba prilagoditi.

Vpliv prenašalcev na odstranjevanje alektiniba

M4 je substrat P-glikoprotein (P-gp). Ker alektinib zavira P-gp, ni pričakovati, da bi sočasna uporaba z zaviralci P-gp pomembno vplivala na izpostavljenost M4.

Učinki alektiniba na druga zdravila

Substrati CYP

Alektinib in M4 *in vitro* kažeta šibko časovno odvisno zavrtje CYP3A4; alektinib je v kliničnih koncentracijah pokazal šibek indukcijski potencial na CYP3A4 in CYP2B6.

Večkratni 600-mg odmerki alektiniba niso vplivali na izpostavljenost midazolamu (2 mg), ki je občutljiv substrat CYP3A. Zato odmerka sočasno uporabljenih substratov CYP3A ni treba prilagoditi.

Tveganja za indukcijo encimov CYP2B6 in drugih encimov, reguliranih s PXR (pregnane X receptor), razen encima CYP3A4, ni mogoče povsem izključiti. Učinkovitost sočasno uporabljenih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša.

Substrati P-gp

Alektinib in njegov glavni aktivni presnovek M4 *in vitro* zavirata izločevalni prenašalec P-gp. Zato lahko alektinib in M4 zvečata koncentracijo sočasno uporabljenih substratov prenašalca P-gp v plazmi. Če zdravilo Alecensa uporabljamo sočasno s substrati P-gp (takšni so npr. digoksin, dabigatran eteksilat, topotekan, sirolimus, everolimus, nilotinib in lapatinib), je priporočljiv ustrezen nadzor.

Substrati BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)

Alektinib in M4 *in vitro* zavirata izločevalni prenašalec BCRP. Zato lahko alektinib in M4 zvečata koncentracijo sočasno uporabljenih substratov BCRP v plazmi. Če zdravilo Alecensa uporabljamo sočasno s substrati BCRP (takšni so npr. metotreksat, mitoksantron, topotekan in lapatinib), je priporočljiv ustrezen nadzor.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba povedati, da med zdravljenjem z zdravilom Alecensa ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.4).

Kontracepcija pri bolnicah

Bolnice v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo Alecensa, morajo med zdravljenjem in še vsaj 5 tednov po zadnjem odmerku zdravila Alecensa uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kontracepcija pri bolnikih

Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alecensa uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

O uporabi alektiniba pri nosečnicah je malo podatkov ali jih ni. Glede na mehanizem delovanja bi alektinib lahko škodoval plodu, če je uporabljen pri nosečnici. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če bolnica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Alecensa ali v 5 tednih po zadnjem odmerku tega zdravila, mora obvestiti zdravnika, ta pa jo mora seznaniti z možnim škodljivim vplivom na plod.

Moški bolnik, katerega partnerka zanosi v času njegovega jemanja zdravila Alecensa ali v 3 mesecih po zadnjem odmerku zdravila Alecensa, mora obvestiti zdravnika, njegova partnerka pa naj se z zdravnikom posvetuje glede morebitnega škodljivega vpliva na plod zaradi anevgenega potenciala zdravila (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se alektinib in/ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Materam se priporoča, naj med jemanjem zdravila Alecensa ne dojijo.

Plodnost

Specifičnih študij za ugotavljanje vpliva alektiniba na plodnost pri živalih niso izvedli. V splošnih toksikoloških študijah niso ugotovili neugodnih vplivov na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Alecensa ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki morajo biti previdni pri vožnji in upravljanju strojev, ker se lahko med zdravljenjem z zdravilom Alecensa pojavi simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, omotica, hipotenzija) ali motnje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Podatki, opisani v nadaljevanju, odražajo izpostavljenost zdravilu Alecensa pri 533 bolnikih z ALK-pozitivnim NDRP po resekciji ali napredovalim ALK-pozitivnim NDRP. Ti bolniki so prejeli zdravilo Alecensa v priporočenem odmerku 600 mg dvakrat na dan v ključnih kliničnih preskušanjih adjuvantnega zdravljenja NDRP po resekciji (BO40336, ALINA) ali zdravljenja napredovalega NDRP (BO28984 [ALEX], NP28761, NP28673). Za dodatne informacije o udeležencih kliničnih preskušanj glejte poglavje 5.1.

V študiji BO40336 (ALINA, n = 128) je bilo mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu Alecensa 23,9 meseca. V študiji BO28984 (ALEX, n = 152) je bilo mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu Alecensa 28,1 meseca. V kliničnih preskušanjih faze II (NP28761, NP28673; n = 253) je bilo mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu Alecensa 11,2 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili zaprtost, mialgija, edemi, anemija, izpuščaj, zvišan bilirubin, zvišana ALT in zvišana AST.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 navaja neželene učinke, ki so se v kliničnih preskušanjih (BO40336, BO28984, NP28761 in NP28673) pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alecensa.

Neželeni učinki, navedeni v preglednici 3, so prikazani po organskih sistemih in skupinah pogostnosti upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). Znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in izrazitosti. Neželeni učinki so znotraj iste skupine pogostnosti in izrazitosti prikazani po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki, poročani pri zdravilu Alecensa v kliničnih preskušanjih (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; n = 533)

Organski sistem Neželeni učinek (MedDRA)	Alecensa n = 533	
	Kategorija pogostnosti (vse stopnje)	Kategorija pogostnosti (stopnji 3 in 4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija ¹⁾	zelo pogosti	pogosti
hemolitična anemija ²⁾	pogosti	-*
Bolezni živčevja		
disgevizija ³⁾	pogosti	občasni
Očesne bolezni		
motnje vida ⁴⁾	pogosti	-*
Srčne bolezni		
bradikardija ⁵⁾	zelo pogosti	-*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis	pogosti	občasni
Bolezni prebavil		
driska	zelo pogosti	občasni
bruhanje	zelo pogosti	občasni
zaprtost	zelo pogosti	občasni

Organski sistem Neželeni učinek (MedDRA)	Alecensa n = 533	
	Kategorija pogostnosti (vse stopnje)	Kategorija pogostnosti (stopnji 3 in 4)
navzea	zelo pogosti	občasni
stomatitis ⁶⁾	pogosti	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
zvišana AST	zelo pogosti	pogosti
zvišana ALT	zelo pogosti	pogosti
zvišan bilirubin ⁷⁾	zelo pogosti	pogosti
zvišana alkalna fosfataza	zelo pogosti	občasni
z zdravilom povzročena poškodba jeter ⁸⁾	občasni	občasni
Bolezni kože in podkožja		
izpuščaj ⁹⁾	zelo pogosti	pogosti
fotosenzibilnost	pogosti	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
mialgija ¹⁰⁾	zelo pogosti	občasni
zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi	zelo pogosti	pogosti
Bolezni sečil		
akutna poškodba jeter	občasni	občasni ^{***}
zvišan kreatinin v krvi	pogosti	občasni ^{***}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
edemi ¹¹⁾	zelo pogosti	občasni
Preiskave		
povečanje telesne mase	zelo pogosti	občasni
Presnovne in prehranske motnje		
hiperurikemija ¹²⁾	pogosti	-*

* Neželenih učinkov stopnje 3 in 4 niso opazili.

** Vključuje en neželeni učinek stopnje 5 (opažen pri napredovalnem NDRP).

¹⁾ Vključuje primere anemije, znižanega hemoglobina in normokromne normocitne anemije.

²⁾ Primeri, o katerih so poročali v študiji BO40336 (n = 128).

³⁾ Vključuje primere disgevizije, hipogevizije in motnje okušanja.

⁴⁾ Vključuje primere zamegljenega vida, okvare vida, delcev v steklovini, zmanjšane ostrine vida, astenopije, diplopije, fotofobije in fotopsije.

⁵⁾ Vključuje primere bradikardije in sinusne bradikardije.

⁶⁾ Vključuje primere stomatitisa in razjed v ustih.

⁷⁾ Vključuje primere zvišanega bilirubina v krvi, hiperbilirubinemije, zvišanega konjugiranega bilirubina in zvišanega nekonjugiranega bilirubina v krvi.

⁸⁾ Vključuje dva bolnika, za katera so poročali z zdravilom povzročeno poškodbo jeter (izraz po MedDRA) in enega bolnika s poročanim zvišanjem AST in ALT stopnje 4, ki je imel zabeleženo z zdravilom povzročeno poškodbo jeter, potrjeno z jetrno biopsijo.

⁹⁾ Vključuje primere izpuščaja, makulopapuloznega izpuščaja, akneiformnega dermatitisa, eritema, generaliziranega izpuščaja, papuloznega izpuščaja, pruritičnega izpuščaja, makuloznega izpuščaja, eksfoliativnega izpuščaja in eritematoznega izpuščaja.

¹⁰⁾ Vključuje primere mialgije, mišično-skeletnih bolečin in artralgijske.

¹¹⁾ Vključuje primere perifernih edemov, edemov, generaliziranih edemov, edemov vek, periorbitalnih edemov, edemov obraza, lokaliziranih edemov, perifernega otekanja, otekanja obraza, otekanja ustnic, otekanja, otekanja sklepov in otekanja vek.

¹²⁾ Vključuje primere hiperurikemije in zvišanja ravni sečne kisline v krvi.

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V kliničnih preskušanjih se je IBP/pnevmonitis pojavil pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Alecensa; 0,4 % teh primerov je bilo stopnje 3, zdravljenje pa je zaradi IBP/pnevmonitisa prenehalo 0,9 % bolnikov. V kliničnem preskušanju faze III BO28984 IBP/pnevmonitisa stopnje 3 ali 4 pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Alecensa, niso opazili, v primerjavi z 2,0 % bolnikov, ki so prejeli krizotinib. V nobenem od kliničnih preskušanj ni bilo primerov IBP s smrtnim izidom.

Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na pnevmonitis (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hepatotoksičnost

V kliničnih preskušanjih so imeli dokumentirano z zdravilom izzvano poškodbo jeter trije bolniki (med njimi dva, pri katerih je bil naveden izraz "z zdravilom izzvana poškodba jeter", in en bolnik z zvišanjem AST in ALT stopnje 4, pri katerem je bila z biopsijo jeter dokumentirana z zdravilom izzvana poškodba jeter). V preskušanjih so med zdravljenjem z zdravilom Alecensa kot neželena učinka zabeležili zvišanje AST pri 22,7 % bolnikov in zvišanje ALT pri 20,1 % bolnikov. Večinoma sta bila ta učinka stopnje 1 ali 2, zvišanje AST stopnje ≥ 3 so zabeležili pri 3,0 % in ALT pri 3,2 % bolnikov. Takšno zvišanje se je običajno pojavilo v prvih 3 mesecih zdravljenja, po navadi je bilo prehodno in je minilo po začasni prekinitvi jemanja zdravila Alecensa (pri 2,3 % oziroma 3,6 % bolnikov) ali po zmanjšanju odmerka (pri 1,7 % oziroma 1,5 % bolnikov). Zvišanje AST je povzročilo ukinitve zdravljenja pri 1,1 % bolnikov, zvišanje ALT pa pri 1,3 %. Zvišanja ALT ali AST stopnje 3 ali 4 so opazili pri 5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alecensa, v primerjavi s 16 % in 11 % bolnikov, ki so prejeli krizotinib v kliničnem preskušanju faze III BO28984.

Neželen učinek zvišanega bilirubina so zabeležili pri 25,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Alecensa v kliničnih preskušanjih. V večini primerov je šlo za zvišanje stopnje 1 ali 2; o zvišanju stopnje ≥ 3 so poročali pri 3,4 % bolnikov. Ti učinki so se običajno pojavili v prvih 3 mesecih zdravljenja, po navadi so bili prehodni in večina jih je po prilagoditvi odmerka izzvenela. Zaradi zvišanega bilirubina so 7,7 % bolnikom prilagodili odmere, 1,5 % bolnikom pa ukinitve zdravljenja z zdravilom Alecensa. V kliničnem preskušanju faze III BO28984 se je zvišan bilirubin stopnje 3 ali 4 pojavil pri 3,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alecensa, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli krizotinib.

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Alecensa so pri enem bolniku (0,2 %) zabeležili sočasno zvišanje ALT ali AST na več ali enako kot 3-kratno ZMN ali celokupnega bilirubina na več ali enako kot 2-kratno ZMN, vrednosti alkalne fosfataze so bile normalne.

Bolnikom je treba kontrolirati delovanje jeter, vključno z ALT, AST in celokupnim bilirubinom, kot je opisano v poglavju 4.4, in postopati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Bradikardija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alecensa med kliničnimi preskušanji, so bili opisani primeri bradikardije (11,1 %) stopnje 1 ali 2. Noben bolnik ni imel učinkov, ki bi bili po izrazitosti stopnje 3 ali več. 102 od 521 bolnikov (19,6 %), ki so prejeli zdravilo Alecensa in so imeli posnetki EKG za primerjavo, sta imela srčno frekvenco po odmerku manj kot 50 utripov na minuto. V kliničnem preskušanju faze III BO28984 je imelo 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Alecensa, srčno frekvenco po odmerku manj kot 50 utripov na minuto v primerjavi z 21 % bolnikov, zdravljenih s krizotinibom. Bolnike, ki se jim pojavi simptomatska bradikardija, je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavjih 4.2 in 4.4. Noben primer bradikardije ni povzročil ukinitve zdravljenja z zdravilom Alecensa.

Huda mialgija in zvišanja CPK

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alecensa v kliničnih preskušanjih so zabeležili primere mialgije (34,9 %), ki so obsegali mialgične dogodke (24,0 %), artralgiijo (16,1 %) in mišično-skeletne bolečine (0,9 %). Večina teh učinkov je bila stopnje 1 ali 2, pri petih bolnikih (0,9 %) pa so bili stopnje 3. Prilagoditev zdravljenja z zdravilom Alecensa je bila zaradi teh dogodkov potrebna pri devetih bolnikih (1,7 %). Ukinitve zdravljenja z zdravilom Alecensa zaradi mialgije ni bilo. V kliničnih preskušanjih zdravila Alecensa so se pojavila zvišanja CPK pri 55,6 % od 491 bolnikov, za katera so bili na voljo laboratorijski izvidi CPK. Incidenca zvišanj CPK stopnje ≥ 3 je bila 5,5 %. Med preskušanci je bil mediani čas do zvišanja CPK stopnje ≥ 3 15 dni. Prilagoditve odmerka zaradi zvišanja CPK so bile potrebne pri 5,3 % bolnikov; ukinitve zdravljenja z zdravilom Alecensa zaradi zvišanj CPK ni bilo. V kliničnem preskušanju BO28984 so o hudi artralgiji poročali pri enem bolniku (0,7 %) iz skupine, zdravljene z alektinibom, in pri dveh bolnikih (1,3 %) iz skupine, zdravljene s krizotinibom. O zvišanju CPK $\geq$ stopnje 3 so poročali pri 3,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Alecensa, in pri 3,3 % bolnikov, zdravljenih s krizotinibom.

Hemolitična anemija

Hemolitično anemijo so v kliničnih preskušanjih opazili pri 3,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Alecensa. Primeri so bili stopnje 1 ali 2 (niso bili resni) in niso povzročili prekinitve zdravljenja. (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Gastro-intestinalni neželeni učinki

Med gastro-intestinalnimi neželenimi učinki so najpogosteje poročali o zaprtosti (38,6 %), navzei (17,4 %), driski (17,4 %) in bruhanju (12,0 %). Večina teh učinkov je bila blagih ali zmernih. Med učinki stopnje 3 so bili driska (0,9 %), navzea (0,4 %), bruhanje (0,2 %) in zaprtost (0,4 %). Ti učinki niso povzročili ukinitve zdravljenja z zdravilom Alecensa. V kliničnih preskušanjih je bil mediani čas do pojava zaprtosti, navzee, driske in/ali bruhanja 21 dni. Pogostnost učinkov se je po prvem mesecu zdravljenja zmanjšala. V kliničnem preskušanju faze III BO28984 so v skupini, zdravljeni z alektinibom, poročali o neželenih učinkih stopnje 3 in 4, navzei, driski in zaprtosti, pri enem bolniku (0,7 %) za vsakega izmed neželenih učinkov, v skupini, zdravljeni s krizotinibom, pa je bila incidenca neželenih učinkov stopnje 3 in 4 naslednja: 3,3 % za navzeo, 2,0 % za drisko in 3,3 % za bruhanje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno kontrolirati in jim uvesti splošno podporno oskrbo. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Alecensa ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz. Oznaka ATC: L01ED03.

Mehanizem delovanja

Alektinib je visoko selektiven in močan zaviralec ALK- in RET (rearranged during transfection)-tirozin-kinaze. V predkliničnih študijah je zavrtje ALK-tirozin-kinaze povzročilo blokado nadaljnjih signalnih poti, vključno s STAT 3 (signal transducer and activator of transcription 3) in fosfoinozimid 3-kinazo (PI3K)/proteinsko kinazo B (AKT), in je izzvalo smrt tumorskih celic (apoptozo).

Alektinib se je *in vitro* in *in vivo* izkazal za aktivnega proti mutiranim oblikam encima ALK, vključno z mutacijami, odgovornimi za odpornost proti krizotinibu. Glavni presnovek alektiniba (M4) je *in vitro* pokazal podobno moč in aktivnost.

Glede na predklinične podatke alektinib ni substrat P-gp ali BCRP (ki sta izločevalna prenašalca v krvno-možganski pregradi), zato se lahko porazdeli in zadrži v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Adjuvantno zdravljenje ALK-pozitivnega NDRP po resekciji

Učinkovitost zdravila Alecensa za adjuvantno zdravljenje bolnikov z ALK-pozitivnim NDRP po popolni resekciji tumorja so ugotavljali v globalnem, randomiziranem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (BO40336, ALINA). Za sodelovanje v tem preskušanju so bili primerni bolniki z NDRP v stadiju od IB (tumorji ≥ 4 cm) do IIIA po 7. izdaji sistema za določanje stadija UICC/AJCC (International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer) in ALK-pozitivno boleznijo; ALK-pozitivnost je bila ugotovljena z lokalno opravljenim testom ALK (z oznako CE) ali s centralno opravljenim imunohistokemičnim (IHC) preizkusom Ventana ALK (D5F3).

Naslednja merila določajo bolnike z velikim tveganjem za ponovitev, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov z NDRP v stadijih od IB (≥ 4 cm) do IIIA v skladu s 7. izdajo sistema za določanje stadija UICC/AJCC:

Tumor z velikostjo ≥ 4 cm; ali tumorji katere koli velikosti ob hkratnem statusu N1 ali N2; ali tumorji, invazivni za prsne strukture (neposredno vdirajo v parietalno plevro, prsno steno, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenc, karino); ali tumorji, ki zajemajo glavni bronh < 2 cm distalno od karine, a brez zajetosti karine; ali tumorji, povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom celotnih pljuč; ali tumorji z ločenimi vozliči v istem lobusu ali drugem ipsilateralnem lobusu kot primarni.

Študija ni zajela bolnikov s statusom N2 in tumorji, ki so vdiral tudi v mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenc, karino ali z ločenimi tumorskimi vozliči v istem lobusu ali drugem ipsilateralnem lobusu.

Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje zdravila Alecensa ali kemoterapije na osnovi platine po resekciji tumorja. Randomizacija je bila stratificirana glede na raso (Azijski in ne-Azijski) in stadij bolezni (IB, II in IIIA). Zdravilo Alecensa so uporabljali v priporočenem peroralnem odmerku 600 mg dvakrat na dan skupno 2 leti ali do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kemoterapijo na osnovi platine so uporabljali intravensko 4 cikle (vsak cikel je trajal 21 dni) po eni od naslednjih shem:

cisplatin 75 mg/m² 1. dan in vinorelbin 25 mg/m² 1. in 8. dan
cisplatin 75 mg/m² 1. dan in gemcitabin 1250 mg/m² 1. in 8. dan
cisplatin 75 mg/m² 1. dan in pemetreksed 500 mg/m² 1. dan

Če bolnik sheme na osnovi cisplatina ni prenašal, je bil namesto cisplatina v zgornjih kombinacijah uporabljen karboplatin v odmerku za površino pod krivuljo prostega karboplatina v plazmi glede na čas (AUC) 5 mg/ml/min ali AUC 6 mg/ml/min.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival) po raziskovalčevi oceni. DFS je bilo opredeljeno kot čas od datuma randomizacije do datuma pojava česar koli od naslednjega: prve dokumentirane ponovitve bolezni, novega primarnega NDRP ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka, kar od tega se je zgodilo najprej. Sekundarna in raziskovalna opazovana dogodka sta bila celokupno preživetje (OS – overall survival) in čas do ponovitve v osrednjem živčevju ali smrti (DFS v OŽ).

Skupno je bilo vključenih 257 bolnikov: 130 bolnikov je bilo randomiziranih v skupino z zdravilom Alecensa, 127 bolnikov pa v skupino s kemoterapijo. V celoti je bila mediana starost 56 let (razpon: od 26 do 87 let) in 24 % je bilo starih ≥ 65 let, 52 % je bilo žensk, 56 % Azijcev, 60 % ni nikoli kadilo, 53 % jih je imelo stanje zmogljivosti (PS – performance status) po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 10 % bolnikov je imelo stadij bolezni IB, 36 % stadij II in 54 % stadij IIIA.

Študija ALINA je pokazala statistično značilno izboljšanje DFS pri prejemnikih zdravila Alecensa kot pri prejemnikih kemoterapije, in sicer tako v populaciji v stadijih od II do IIIA kot od IB (≥ 4 cm) do IIIA (ITT). Podatki o OS ob času analize DFS še niso bili dozoreli; skupno so poročali o 2,3 % smrtnih primerov. Mediano trajanje spremljanja preživetja je bilo v skupini z zdravilom Alecensa 27,8 meseca in v skupini s kemoterapijo 28,4 meseca.

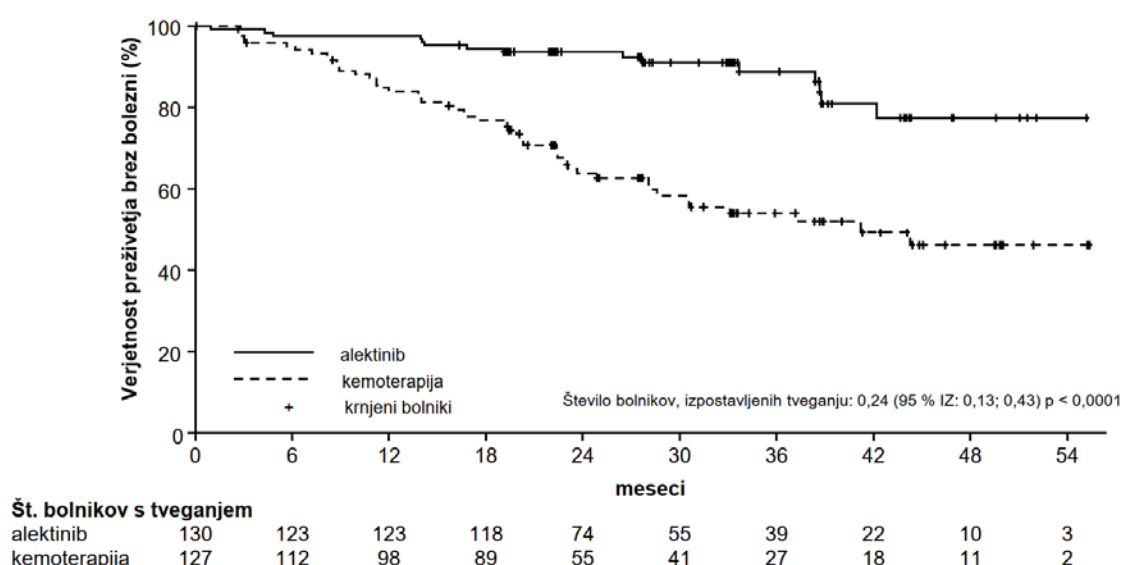
Rezultati učinkovitosti za DFS so povzeti v preglednici 4 in na sliki 1.

Preglednica 4. Rezultati DFS po oceni raziskovalca v študiji ALINA

Parameter učinkovitosti	Stadij II-IIIa		Populacija ITT	
	Alecensa n = 116	kemoterapija n = 115	Alecensa n = 130	kemoterapija n = 127
Število dogodkov DFS (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Mediano DFS, meseci (95-% IZ)	NO (NO, NO)	44,4 (27,8; NO)	NO (NO, NO)	41,3 (28,5, NO)
Stratificirano HR (95 % IZ)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
Vrednost p (log-rang)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = preživetje brez bolezni, ITT = z-namenom-zdravljenja (Intent-to-Treat), IZ = interval zaupanja, NO = ni ocenljivo, HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio). *Stratificirano po rasi v stadijih od II do IIIA, stratificirano po rasi in stadijih od IB do IIIA.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja DFS po oceni raziskovalca v populaciji ITT



Zdravljenje napredovalega ALK-pozitivnega NDRP

Bolniki, ki se predhodno še niso zdravili

Varnost in učinkovitost zdravila Alecensa so proučevali v globalnem, randomiziranem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (BO28984, ALEX) pri bolnikih z ALK-pozitivnim NDRP, ki se predhodno še niso zdravili. Pred randomizacijo v študijo je bilo potrebno centralno testiranje vzorcev tkiv vseh bolnikov na pozitivno izraženost beljakovine ALK z imunohistokemijo Ventana anti-ALK (D5F3).

V preskušanje faze III so skupno vključili 303 bolnike; 151 bolnikov so randomizirali v skupino s krizotinibom in 152 bolnikov v skupino z zdravilom Alecensa, kjer so prejeli zdravilo Alecensa peroralno v priporočenem odmerku 600 mg dvakrat na dan.

Stratifikacijski dejavniki za randomizacijo so bili stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0/1 v primerjavi z 2), rasa (azijska v primerjavi z neazijsko) ter prisotnost zasevkov v osrednjem živčevju v izhodišču (da v primerjavi z ne). Primarni opazovani dogodek preskušanja je bil dokazati superiornost zdravila Alecensa v primerjavi s krizotinibom glede na preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) po oceni raziskovalca z uporabo meril RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verzija 1.1. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti v skupini, ki je prejela zdravilo Alecensa, so bile povprečna starost 58 let (54 let za krizotinib), 55 % žensk (58 % za krizotinib), 55 % neazijske rase (54 % za krizotinib), 61 % brez anamneze kajenja (65 % za krizotinib), 93 % ECOG PS 0 ali 1 (93 % za krizotinib), 97 % bolezen stopnje IV (96 % za krizotinib), 90 % histologijo adenokarcinomov (94 % za krizotinib), 40 % zasevke v osrednjem živčevju v izhodišču (38 % za krizotinib) in 17 % bolnikov, ki so prejeli predhodno obsevanje osrednjega živčevja (14 % za krizotinib).

Preskušanje je ob primarni analizi doseglo primarni opazovani dogodek, kar dokazuje statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca. Podatki o učinkovitosti so povzeti v preglednici 5, Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca pa je prikazana na sliki 2.

Preglednica 5. Povzetek rezultatov učinkovitosti iz študije BO28984 (ALEX)

	krizotinib n = 151	Alecensa n = 152
Mediano trajanje spremljanja (meseči)	17,6 (razpon 0,3–27,0)	18,6 (razpon 0,5–29,0)
Primarni parameter učinkovitosti		
PFS (raziskovalec) Število bolnikov z dogodkom n (%) Mediana (meseči) [95-% IZ]	102 (68 %) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41 %) NO [17,7; NO]
HR [95-% IZ] Stratificirana log-rang p-vrednost	0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001	
Sekundarni parametri učinkovitosti		
PFS (IRC)* Število bolnikov z dogodkom n (%) Mediana (meseči) [95-% IZ]	92 (61 %) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41 %) 25,7 [19,9; NE]
HR [95-% IZ] Stratificirana log-rang p-vrednost	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Čas so napredovanja v osrednjem živčevju (IRC)*, ** Število bolnikov z dogodkom n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
Vzročnospecifično HR [95-% IZ] Stratificirana log-rang p-vrednost	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001	
12-mesečna kumulativna incidenca napredovanja v osrednjem živčevju (IRC) [95-% IZ]	41,4 % [33,2; 49,4]	9,4 % [5,4; 14,7]
ORR (raziskovalec)*, *** Odzivni bolniki n (%) [95-% IZ]	114 (75,5 %) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Celokupno preživetje* Število bolnikov z dogodkom n (%) Mediana (meseči) [95-% IZ]	40 (27 %) NO [NO; NO]	35 (23 %) NO [NO; NO]
HR [95-% IZ]	0,76 [0,48; 1,20]	

	krizotinib n = 151	Alecensa n = 152
Trajanje odziva (raziskovalec) Mediana (meseči) [95-% IZ]	n = 114 11,1 [7,9; 13,0]	n = 126 NO [NO; NO]
Osrednje živčevje - ORR pri bolnikih z merljivimi zasevki v osrednjem živčevju v izhodišču Bolniki z odzivom v osrednjem živčevju n (%) [95-% IZ] Osrednje živčevje - CR n (%) Osrednje živčevje - DOR, mediana (meseči) [95-% IZ]	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; NO]
Osrednje živčevje - ORR pri bolnikih z merljivimi in nemerljivimi zasevki v osrednjem živčevju v izhodišču (IRC) Bolniki z odzivom v osrednjem živčevju n (%) [95-% IZ] Osrednje živčevje - CR n (%) Osrednje živčevje - DOR, mediana (meseči) [95-% IZ]	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 %) NO [17,3; NO]

* Ključni sekundarni opazovani dogodki - del hierarhičnega preskušanja

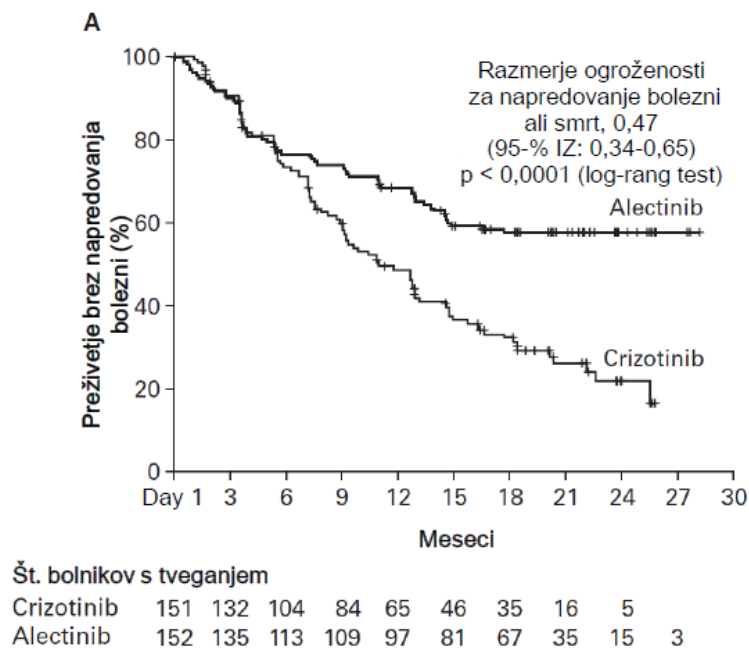
** Kompetitivna analiza tveganja za napredovanje v osrednjem živčevju, sistemsko napredovanje in smrt kot kompetitivnih dogodkov

*** Popolni odziv sta imela 2 bolnika v skupini, zdravljeni s krizotinibom, in 6 bolnikov v skupini, zdravljeni z alektinibom

IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv (complete response); DOR = trajanje odziva (duration of response); HR = razmerje ogoženosti (hazard ratio); IRC = Komisija za neodvisni pregled (Independent Review Committee); NO = ni ocenljivo; ORR = delež objektivnega odziva (objective response rate); PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression free survival).

Korist preživetja brez napredovanja bolezni je bila skladna med bolniki z zasevki v osrednjem živčevju v izhodišču (razmerje ogroženosti (HR – hazard ratio) = 0,40; 95-% interval zaupanja (IZ): 0,25-0,64, mediano PFS za zdravilo Alecensa = ni ocenljivo (NO), 95-% IZ: 9,2-NO, mediano PFS za krizotinib = 7,4 mesecev, 95-% IZ: 6,6-9,6) in bolniki brez zasevkov v osrednjem živčevju v izhodišču (HR = 0,51; 95-% IZ: 0,33-0,80; mediano PFS za zdravilo Alecensa = NO, 95-% IZ: NO, NO, mediano PFS za krizotinib = 14,8 mesecev, 95-% IZ: 10,8-20,3), kar kaže na večjo korist zdravlila Alecensa v primerjavi s krizotinibom v obeh podskupinah.

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni raziskovalca v preskušanju BO28984 (ALEX)



Bolniki, predhodno zdravljeni s krizotinibom

Varnost in učinkovitost zdravila Alecensa so pri bolnikih z ALK-pozitivnim NDRP, predhodno zdravljenih s krizotinibom, raziskovali v dveh kliničnih preskušanjih faze I/II (NP28673 in NP28761).

Študija NP28673

Študija NP28673 je bila multicentrična študija faze I/II z eno samo skupino, opravljena pri bolnikih z ALK-pozitivnim napredujočim NDRP, ki jim je bolezen pred tem napredovala med zdravljenjem s krizotinibom. Poleg krizotiniba so lahko bolniki predhodno prejeli kemoterapijo. V delu študije, ki je bil faze II, je bilo skupaj vključenih 138 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alecensa peroralno v priporočenem odmerku 600 mg dvakrat na dan.

Primarni opazovani dogodek je bila ocena učinkovitosti zdravila Alecensa na podlagi deleža objektivnega odziva (ORR – objective response rate), kot ga je ocenil odbor za neodvisni pregled (IRC – Independent Review Committee) na podlagi meril RECIST, različica 1.1 v celotni populaciji (tako pri bolnikih, ki so bili, in tistih, ki niso bili predhodno izpostavljeni citotoksični kemoterapiji). Soprimarni opazovani dogodek je bilo ovrednotenje ORR, kot ga je ocenil centralni IRC na podlagi meril RECIST 1.1 pri bolnikih, ki so predhodno prejeli citotoksično kemoterapijo. Za doseganje statistično značilnega rezultata bi morala biti spodnja meja zaupanja ocenjenega ORR višja od vnaprej določene mejne vrednosti 35 %.

Demografske značilnosti bolnikov so se skladale s tistimi v populaciji z ALK-pozitivnim NDRP. Demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: 67 % belcev, 26 % Azijcev, 56 % žensk, mediana starost 52 let. Večina bolnikov ni imela anamneze kajenja (70 %). Izhodiščno ECOG PS je bilo 0 ali 1 pri 90,6 % bolnikov in 2 pri 9,4 % bolnikov. Ob vstopu v študijo je imelo 99 % bolnikov bolezen v IV. stadiju, 61 % jih je imelo zasevke v možganih in 96 % tumorjev je bilo opredeljenih kot adenokarcinom. Med bolniki, vključenimi v študijo, je bilo 20 % takšnih, ki jim je bolezen pred tem napredovala med zdravljenjem s samim krizotinibom, pri 80 % pa je pred tem napredovala med zdravljenjem s krizotinibom in vsaj še eno kemoterapijo.

Študija NP28761

Študija NP28761 je bila multicentrična študija faze I/II z eno samo skupino, opravljena pri bolnikih z ALK-pozitivnim napredovalim NDRP, ki jim je bolezen pred tem napredovala med zdravljenjem s krizotinibom. Poleg krizotiniba so lahko bolniki predhodno prejemali kemoterapijo. V delu študije, ki je bil faze II, je bilo skupaj vključenih 87 bolnikov, ki so prejemali zdravilo Alecensa peroralno v priporočenem odmerku 600 mg dvakrat na dan.

Primarni opazovani dogodek je bila ocena učinkovitosti zdravila Alecensa na podlagi ORR, kot ga je ocenil IRC na podlagi meril RECIST (različica 1.1). Za doseganje statistično značilnega rezultata bi morala biti spodnja meja zaupanja ocenjenega ORR višja od vnaprej določene mejne vrednosti 35 %.

Demografske značilnosti bolnikov so se skladale s tistimi v populaciji z ALK-pozitivnim NDRP. Demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: 84 % belcev, 8 % Azijcev, 55 % žensk. Mediana starost je bila 54 let. Večina bolnikov ni imela anamneze kajenja (62 %). Izhodiščno ECOG PS je bilo 0 ali 1 pri 89,7 % bolnikov in 2 pri 10,3 % bolnikov. Ob vstopu v študijo je imelo 99 % bolnikov bolezen v IV. stadiju, 60 % jih je imelo zasevke v možganih in 94 % tumorjev je bilo opredeljenih kot adenokarcinom. Med bolniki, vključenimi v študijo, je bilo 26 % takšnih, ki jim je bolezen pred tem napredovala med zdravljenjem s samim krizotinibom, pri 74 % pa je pred tem napredovala med zdravljenjem s krizotinibom in vsaj še eno kemoterapijo.

Glavni rezultati učinkovitosti iz študij NP28673 in NP28761 so povzeti v preglednici 6. Povzetek združene analize opazovanih dogodkov v osrednjem živčevju je predstavljen v preglednici 7.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v študijah NP28673 in NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dvakrat na dan	NP28761 Alecensa 600 mg dvakrat na dan
Mediano spremljanje (mesece)	21 (razpon: 1-30)	17 (razpon: 1-29)
Primarni parametri učinkovitosti		
ORR (IRC) v populaciji z ocenljivim odzivom	n = 122 ^a	n = 67 ^b
Odzivni bolniki n (%)	62 (50,8 %)	35 (52,2 %)
[95-% IZ]	[41,6 %; 60,0 %]	[39,7 %; 64,6 %]
ORR (IRC) pri bolnikih, ki so predhodno prejeli kemoterapijo	n = 96	
Odzivni bolniki n (%)	43 (44,8 %)	
[95-% IZ]	[34,6 %; 55,3 %]	
Sekundarni parametri učinkovitosti		
DOR (IRC)	n = 62	n = 35
Število bolnikov z dogodki n (%)	36 (58,1 %)	20 (57,1 %)
Mediana (mesece)	15,2	14,9
[95-% IZ]	[11,2; 24,9]	[6,9; NO]
PFS (IRC)	n = 138	n = 87
Število bolnikov z dogodki n (%)	98 (71,0 %)	58 (66,7 %)
Mediano trajanje (mesece)	8,9	8,2
[95-% IZ]	[5,6; 12,8]	[6,3; 12,6]

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odziva (duration of response); IRC = odbor za neodvisni pregled (independent review committee); NO = ni ocenljivo; ORR = delež objektivnega odziva (objective response rate); PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression free survival).

^a 16 bolnikov po oceni IRC izhodiščno ni imelo merljive bolezni in zato niso bili vključeni v populacijo, pri kateri je IRC ocenil odziv.

^b 20 bolnikov po oceni IRC izhodiščno ni imelo merljive bolezni in zato niso bili vključeni v populacijo, pri kateri je IRC ocenil odziv.

Rezultati ORR v študijah NP28673 in NP28761 so se skladali med podskupinami z različnimi izhodiščnimi značilnostmi bolnikov, npr. glede na starost, spol, raso, ECOG PS, zasevke v osrednjem živčevju in predhodno uporabo kemoterapije, zlasti če upoštevamo majhno število bolnikov v nekaterih podskupinah.

Preglednica 7. Povzetek kumulativne analize opazovanih dogodkov v osrednjem živčevju v študijah NP28673 in NP28761

Parametri osrednjega živčevja (NP28673 in NP28761)	Alecensa 600 mg dvakrat na dan
Bolniki, ki so imeli izhodiščno merljive lezije v osrednjem živčevju	n = 50
ORR v osrednjem živčevju (IRC)	32 (64,0 %)
Odzivni bolniki (%)	[49,2; 77,1]
[95-% IZ]	11 (22,0 %)
Popolni odziv	21 (42,0 %)
Delni odziv	
DOR v osrednjem živčevju (IRC)	n = 32
Število bolnikov z dogodki (%)	18 (56,3 %)
Mediana (meseci)	11,1
[95-% IZ]	[7,6; NO]

IZ = interval zaupanja, DOR = trajanje odziva (duration of response), IRC = odbor za neodvisni pregled (independent review committee), ORR = delež objektivnega odziva (objective response rate), NO = ni ocenljivo

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Alecensa za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu pljuč (drobnoceličnem in nedrobnoceličnem karcinomu) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre alektiniba in njegovega glavnega aktivnega presnovka (M4) so določili pri bolnikih z ALK-pozitivnim NDRP in pri zdravih osebah. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so bile geometrične sredine (koeficienti variacije %) v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} , C_{min} in AUC_{0-12} alektiniba približno 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) in 7430 ng·h/ml (45,7 %). Za M4 pa so bile v stanju dinamičnega ravnovesja geometrične sredine C_{max} , C_{min} in AUC_{0-12} približno 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) in 2810 ng·h/ml (45,9 %).

Absorpcija

Pri bolnikih z ALK-pozitivnim NDRP se je alektinib po peroralni uporabi 600 mg dvakrat na dan na poln želodec absorbiral in je dosegel t_{max} po približno 4 do 6 urah.

Stanje dinamičnega ravnovesja alektiniba je med stalno uporabo 600 mg dvakrat na dan doseženo v 7 dneh. Razmerje kopičenja s shemo 600 mg dvakrat na dan je bilo približno 6-kratno. Populacijska farmakokinetična analiza potrjuje sorazmernost z odmerkom v razponu odmerkov alektiniba od 300 do 900 mg, uporabljenih na poln želodec.

Absolutna biološka uporabnost alektiniba v obliki kapsul, uporabljenih na poln želodec pri zdravih osebah, je 36,9 % (90-% IZ: 33,9 %; 40,3 %).

Po enkratni uporabi 600 mg z zelo mastnim, visokokaloričnim obrokom se je izpostavljenost alektinibu in M4 povečala do približno 3-krat v primerjavi z uporabo na tešče (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Alektinib in njegov glavni presnovek M4 sta v veliki meri vezana na beljakovine v človeški plazmi (> 99 %) ne glede na koncentracijo učinkovine. *In vitro* je bilo ob klinično pomembnih koncentracijah povprečno razmerje koncentracije alektiniba med človeško krvjo in plazmo 2,64, M4 pa 2,50.

Geometrična sredina volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) alektiniba je bila po intravenski (i.v.) uporabi 475 l; to kaže na izdatno porazdelitev v tkiva.

Glede na podatke *in vitro* alektinib ni substrat P-gp. Alektinib in M4 nista substrata BCRP ali transportnega polipeptida organskih anionov (OATP – organic anion-transporting polypeptide) 1B1/B3.

Biotransformacija

Študije presnove *in vitro* so pokazale, da je CYP3A4 glavni izoencim CYP, ki sodeluje v presnovi alektiniba in njegovega glavnega presnovka M4; ocenjeni prispevek CYP3A4 k presnovi alektiniba je od 40 do 50 %. Rezultati študije masnega ravnovesja pri človeku so pokazali, da sta alektinib in M4 glavni snovi v obtoku v plazmi (76 % celotne radioaktivnosti). Geometrična sredina razmerja presnovkov/matična snov je v stanju dinamičnega ravnovesja 0,399.

Presnovek M1b so določili kot manj pogost presnovek *in vitro* in v človeški plazmi pri zdravih osebah. Nastanek presnovka M1b in njegovega manj pogostega izomera M1a verjetno katalizira kombinacija izoencimov CYP (vključno z izoencimi, ki niso CYP3A) in encimov aldehyd dehidrogenaze (ALDH).

Študije *in vitro* so pokazale, da niti alektinib niti njegov glavni aktivni presnovek (M4) pri klinično pomembnih koncentracijah ne zavirata izoencimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Alektinib pri klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ne zavira OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ali OCT2.

Izločanje

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka s ^{14}C označenega alektiniba pri zdravih osebah se je večina radioaktivnosti izločila v blatu (povprečno se je v blatu pojavilo 97,8 %), izločanje v urinu pa je bilo minimalno (povprečno se je v urinu pojavilo 0,46 %). V blatu se je 84 % odmerka izločilo v obliki nespremenjenega alektiniba in 5,8 % v obliki M4.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je navidezni očistek (CL/F) alektiniba 81,9 l/uro. Geometrična sredina individualnih ocen eliminacijskega razpolovnega časa za alektinib je 32,5 ure. Ustrezni vrednosti za M4 sta 217 l/uro in 30,7 ure.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara ledvic

V urinu se izloči zanemarljiva količina nespremenjenega alektiniba in aktivnega presnovka M4 (< 0,2 % odmerka). Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila izpostavljenost alektinibu in M4 pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic. Farmakokinetika alektiniba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni raziskana.

Okvara jeter

Izločanje alektiniba poteka pretežno s presnovo v jetrih, zato lahko okvara jeter zveča koncentracijo alektiniba in/ali njegovega glavnega presnovka M4 v plazmi. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sta bili izpostavljenosti alektinibu in M4 pri bolnikih z blago okvaro jeter in bolnikih z normalnim delovanjem jeter podobni.

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 300 mg alektiniba je bila C_{max} alektiniba pri preskušancih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) enaka kot pri zdravih preskušancih, AUC_{inf} alektiniba pa 2,2-krat večja; C_{max} M4 je bila manjša za 39 %, AUC_{inf} M4 pa za 34 %. Skupna izpostavljenost alektinibu in M4 (AUC_{inf}) je bila tako pri bolnikih s hudo okvaro jeter 1,8-krat večja kot pri zdravih preskušancih.

Študija, v kateri so preiskovali vpliv okvare jeter, je vključevala tudi skupino z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici). V tej skupini so v primerjavi z zdravimi preskušanci opazili zmerno povečanje izpostavljenosti alektinibu. Preskušanci v skupini z okvaro jeter razreda B po Child-Pughovi lestvici na splošno niso imeli nenormalnih vrednosti bilirubina, albumina ali protrombinskega

časa, kar lahko pomeni, da niso bili najboljši predstavniki oseb z zmerno okvaro jeter in zmanjšano presnovno sposobnostjo.

Vplivi starosti, telesne mase, rase in spola

Starost, telesna masa, rasa in spol niso klinično pomembno vplivali na sistemsko izpostavljenost alektinibu in M4. Razpon telesne mase pri bolnikih, vključenih v klinične študije, je bil 36,9 do 123 kg. Za bolnike z močno prekomerno telesno maso (> 130 kg) podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za ugotavljanje kancerogenosti alektiniba niso izvedli.

Mutagenost

In vitro alektinib ni bil mutagen v preizkusu bakterijskih reverzних mutacij (Ames), je pa *in vitro* povzročil rahlo povečanje numeričnih aberacij v citogenetskem preizkusu z uporabo celic pljuč kitajskega hrčka (CHL) s presnovno aktivacijo ter mikro jeder v mikro jedrnem testu na kostnem mozgu podgan. Mehanizem indukcije mikro jeder je bila nenormalna segregacija kromosomov (anevgenost), in ne klastogeni učinek na kromosome.

Okvara plodnosti

Specifičnih študij za ugotavljanje vpliva alektiniba na plodnost pri živalih niso izvedli. V splošnih toksikoloških študijah niso ugotovili neugodnih vplivov na reproduktivne organe samcev in samic. Te študije so izvedli na podganah in opicah; izpostavljenost, merjena s površino pod krivuljo (AUC), je bila pri podganah $\geq 2,6$ -kratnik in pri opicah $\geq 0,5$ -kratnik izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem odmerku 600 mg dvakrat na dan.

Teratogenost

Pri brejih podganah in kunkah je alektinib povzročil embrio-fetalno toksičnost. Pri brejih podganah je alektinib pri izpostavljenosti, ki je bila (glede na AUC) 4,5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, povzročil embrio-fetalno izgubo (splave) in pri izpostavljenosti, ki je bila (glede na AUC) 2,7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, majhne plodove z zapozneno osifikacijo in manjšimi nepravilnostmi organov. Pri brejih kunkah je alektinib pri izpostavljenosti, ki je bila (glede na AUC) 2,9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku ob uporabi priporočenih odmerkov, povzročil embrio-fetalno izgubo, majhne plodove in povečano incidenco skeletnih sprememb.

Drugo

Alektinib absorbira ultravijolično (UV) svetlobo med 200 in 400 nm. Pokazal je fototoksičen potencial v preizkusu svetlobne varnosti *in vitro* na kulturi mišjih fibroblastov po obsevanju z UVA.

Pri klinično pomembni izpostavljenosti so bili v študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov med ciljnim organi pri podganah in opicah eritroidni sistem, prebavila in hepatobiliarni sistem, a ne le ti.

Pri izpostavljenosti, ki je bila (glede na AUC) enaka ali večja 10 do 60 % izpostavljenosti pri človeku ob uporabi priporočenih odmerkov, so opazili nenormalno morfologijo eritrocitov. Pri izpostavljenosti, ki je bila (glede na AUC) enaka ali večja od 20 do 120 % izpostavljenosti pri človeku ob uporabi priporočenih odmerkov, so pri obeh živalskih vrstah opazili razširitev proliferacijske cone v sluznici prebavil. Pri izpostavljenosti, ki je bila (glede na AUC) enaka ali večja od 20 do 30 % izpostavljenosti pri človeku ob uporabi priporočenih odmerkov, so pri podganah in ali opicah opazili zvišanje jetrne alkalne fosfataze (ALP) in direktnega bilirubina, vakuolacijo/degeneracijo/nevrozo epitelija žolčnih vodov in povečanje/fokalno nekrozo hepatocitov.

Pri opicah so v območju klinično pomembne izpostavljenosti opazili blag hipotenziven učinek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

Laktoza monohidrat
Hidroksipropilceluloza
Natrijev lavrilsulfat
Magnezijev stearat
Kalcijev karmelozat

Ovojnica kapsule

Hipromeloza
Karagenan
Kalijev klorid
Titanov dioksid (E171)
Koruzni škrob
Karnauba vosek

Barva za napis

Rdeči železov oksid (E172)
Rumeni železov oksid (E172)
Indigotin (E132)
Karnauba vosek
Beli šelak
Glicerilmonooleat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenke

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijsko/aluminijski (PA/Alu/PVC/Alu) pretisni omoti, ki vsebujejo 8 trdih kapsul.
velikost pakiranja: 224 (4 pakiranja po 56) trdih kapsul

Plastenka HDPE z za otroke varno zaporko in vgrajenim sušilnim sredstvom
velikost pakiranja: 240 trdih kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. februar 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno oceno učinkovitosti zdravila Alecensa v monoterapiji kot adjuvantnega zdravljenja po popolni resekciji tumorja pri odraslih bolnikih z ALK-pozitivnim NDRP v stadijih od IB (≥ 4 cm) do IIIA mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti naslednje rezultate študije BO40336:	
• Posodobljene opisne rezultate DFS in OS	Q3 2025
• Rezultate 5-letnega spremljanja preživetja	Q3 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Alecensa 150 mg trde kapsule
alektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg alektiniba v obliki alektinibijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in natrij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

224 (4 pakiranja po 56) trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1169/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

alecensa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Alecensa 150 mg trde kapsule
alektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg alektiniba v obliki alektinibijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in natrij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

56 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1169/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

alecensa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Alecensa 150 mg trde kapsule
alektinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Alecensa 150 mg trde kapsule
alektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg alektiniba v obliki alektinibijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in natrij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

240 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1169/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

alecensa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Alecensa 150 mg trde kapsule
alektinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg alektiniba v obliki alektinibijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in natrij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

240 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1169/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Alecensa 150 mg trde kapsule alektinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Alecensa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Alecensa
3. Kako jemati zdravilo Alecensa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Alecensa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Alecensa in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Alecensa

Zdravilo Alecensa je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino alektinib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Alecensa

Zdravilo Alecensa uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov s podtipom raka pljuč, imenovanim "nedrobnocelični rak pljuč", ki je "ALK-pozitiven" – to pomeni, da imajo rakave celice napako v genu, ki proizvaja encim, imenovan ALK (anaplastična limfomska kinaza); glejte "Kako deluje zdravilo Alecensa", spodaj.

Zdravilo Alecensa vam lahko predpišejo:

- po odstranitvi raka kot pooperativno (adjuvantno) zdravljenje ali
- kot prvo zdravljenje raka pljuč, ki se je razširil v druge dele telesa (napredovala bolezen), ali če ste se predhodno že zdravili z zdravilom, ki vsebuje krizotinib.

Kako deluje zdravilo Alecensa

Zdravilo Alecensa zavira delovanje encima "ALK tirozin-kinaza". Nenormalne oblike tega encima (zaradi napake v genu, ki ga zapisuje) prispevajo k spodbujanju rasti rakavih celic. Zdravilo Alecensa lahko upočasni ali ustavi rast raka in prepreči, da bi se tumor po operativni odstranitvi ponovil, lahko pa ga pomaga tudi zmanjšati.

Če imate vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Alecensa ali zakaj ste ga dobili, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Alecensa

Ne jemljite zdravila Alecensa

- če ste alergični na alektinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Alecensa posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Alecensa se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli težave z želodcem ali črevesjem, kot so luknje (perforacije), če imate stanja, ki povzročajo vnetje v trebuhu (divertikulitis), ali če se je rak razširil znotraj trebuha (zasevki). Mogoče je, da lahko zdravilo Alecensa poveča tveganje za nastanek lukenj v steni črevesa.
- če imate katero od prirojenih motenj, imenovanih "intoleranca za galaktozo", "prirojeno pomanjkanje laktaze" ali "malabsorpcija glukoze-galaktoze".

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Alecensa posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Po zaužitju zdravila Alecensa se posvetujte z zdravnikom:

- če imate hude bolečine v želodcu ali trebuhu, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, slabost, bruhanje, trd ali napihnjen trebuh, saj so to lahko simptomi luknje v steni črevesa.

Zdravilo Alecensa lahko povzroči neželene učinke; če se ti pojavijo, morate takoj obvestiti zdravnika. Med takšnimi neželenimi učinki so:

- poškodba jeter (hepatotoksičnost). Zdravnik bo opravil preiskave krvi pred začetkom zdravljenja, nato na 2 tedna v prvih 3 mesecih zdravljenja, pozneje pa manj pogosto. Namen tega je preveriti, da med jemanjem zdravila Alecensa nimate težav z jetri. Takoj obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem pojavi kateri od naslednjih znakov: porumenelost kože ali očesnih beločnic, bolečine v območju desne strani trebuha, temen urin, srbenje kože, občutek manjše lakote kot običajno, slabost ali bruhanje, občutek utrujenosti ali večja nagnjenost h krvavitvam ali modricam kot običajno;
- počasen srčni utrip (bradikardija);
- vnetje pljuč (pnevmonitis). Zdravilo Alecensa lahko med zdravljenjem povzroči hudo ali življenjsko ogrožajoče vnetje pljuč. Znaki so lahko podobni znakom raka pljuč. Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo kakšni novi bolezenski znaki ali poslabšanje bolezenskih znakov, na primer težko dihanje, kratka sapa, kašelj (z izkašljevanjem sluzi ali brez) ali zvišana telesna temperatura;
- huda mišična bolečina, občutljivost in šibkost (mialgija). Med zdravljenjem z zdravilom Alecensa bo zdravnik opravljal preiskave krvi vsaj na 2 tedna v prvem mesecu zdravljenja in pozneje po potrebi. Takoj obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem pojavijo kakšni novi bolezenski znaki ali poslabšanje znakov mišičnih težav, kot so nepojasnjena mišična bolečina ali mišična bolečina, ki ne preneha, občutljivost ali šibkost;
- nenormalna razgradnja rdečih krvnih celic (hemolitična anemija). Takoj obvestite zdravnika, če se počutite utrujeni, šibki ali zadihani.

Med jemanjem zdravila Alecensa bodite pozorni na te znake. Za več informacij glejte "Neželeni učinki" v poglavju 4.

Občutljivost za sončno svetlobo

Med jemanjem zdravila Alecensa in še 7 dni po prenehanju jemanja se izogibajte dolgotrajnejšemu izpostavljanju soncu. Za preprečitev sončnih opeklin morate uporabljati kremo za sončenje in zaščitno mazilo za ustnice, ki morata imeti zaščitni faktor 50 ali več.

Preiskave in kontrole

Medtem, ko boste jemali zdravilo Alecensa, vam bo zdravnik opravil preiskave krvi pred začetkom zdravljenja, potem na 2 tedna prve 3 mesece zdravljenja, pozneje pa manj pogosto. Namen tega je preveriti, da med jemanjem zdravila Alecensa nimate težav z jetri ali mišicami.

Otroci in mladostniki

Zdravila Alecensa niso preizkušali pri otrocih in mladostnikih. Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Alecensa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Alecensa namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Alecensa.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- digoksin, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- dabigatran eteksilat, zdravilo za zdravljenje krvnih strdkov,
- metotreksat, zdravilo za zdravljenje hudega vnetja sklepov, raka in kožne bolezni (luskavice),
- nilotinib, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka,
- lapatinib, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka dojk,
- mitoksantron, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka ali multiple skleroze (bolezni, ki prizadene osrednji živčni sistem in poškoduje ovojnico, ki ščiti živce),
- everolimus, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka ali za preprečevanje zavrnitve presajenega organa zaradi imunskega odgovora telesa,
- sirolimus, zdravilo za preprečevanje zavrnitve presajenega organa zaradi imunskega odgovora telesa,
- topotekan, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka,
- zdravila za zdravljenje sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS)/okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) (npr. ritonavir, sakvinavir),
- zdravila za zdravljenje okužb. Ta vključujejo zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (protiglivična zdravila, kot so ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) in zdravila za zdravljenje določenih vrst bakterijskih okužb (antibiotiki, kot je telitromicin),
- šentjanževka, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije,
- zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje epileptičnih napadov ali krčev (antiepileptiki, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital),
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin),
- nefazodon, zdravilo za zdravljenje depresije.

Peroralni kontraceptivi

Če jemljete zdravilo Alecensa sočasno s peroralnimi kontraceptivi, se lahko njihova učinkovitost zmanjša.

Zdravilo Alecensa skupaj s hrano in pijačo

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če med zdravljenjem z zdravilom Alecensa pijete grenivkin sok ali jeste grenivke ali grenke pomaranče, saj lahko spremenijo količino zdravila Alecensa v vašem telesu.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Kontracepcija – informacije za ženske

- Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem in vsaj še 5 tednov po koncu zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko zaščito. Če jemljete zdravilo Alecensa sočasno s peroralnimi kontraceptivi, se lahko njihova učinkovitost zmanjša.

Kontracepcija – informacije za moške

- Med jemanjem tega zdravila ne smete spočeti otroka. Če bi vaša partnerka lahko zanosila, morate uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po koncu zdravljenja.

Z zdravnikom se posvetujte o pravih načinih kontracepcije za vas in vašo partnerko.

Nosečnost

- Med nosečnostjo ne jemljite zdravila Alecensa, ker lahko škoduje vašemu otroku.
- Če med jemanjem tega zdravila ali v 5 tednih po zadnjem odmerku tega zdravila zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- Če vaša partnerka zanosi med jemanjem zdravila ali v 3 mesecih po zadnjem odmerku, nemudoma obvestite zdravnika, vaša partnerka pa naj poišče zdravniški nasvet.

Dojenje

- Med jemanjem tega zdravila ne dojite. Ni namreč znano, ali zdravilo Alecensa prehaja v materino mleko in bi tako lahko škodovalo otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bodite posebno previdni pri vožnji in upravljanju strojev, ker se vam lahko med jemanjem zdravila Alecensa pojavijo težave z vidom, upočasnen srčni utrip ali nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omedlevico ali omotico.

Zdravilo Alecensa vsebuje laktozo

Zdravilo Alecensa vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate oz. ne prebavljate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Alecensa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v priporočenem dnevnem odmerku (1200 mg). To je enako 2,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo Alecensa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila morate vzeti

- Priporočen odmerek je 4 kapsule (600 mg) dvakrat na dan.
- To pomeni, da vsak dan vzamete 8 kapsul (1200 mg).

Če imate hude težave z jetri, ki so se začele, preden se začnete zdraviti z zdravilom Alecensa:

- Priporočeni odmerek je 3 kapsule (450 mg) dvakrat na dan.
- To pomeni, da vsak dan vzamete 6 kapsul (900 mg).

Včasih vam lahko zdravnik zmanjša odmerek, zdravljenje za krajši čas prekine ali zdravljenje ukine, če se ne počutite dobro.

Kako jemati zdravilo

- Zdravilo Alecensa je treba zaužiti. Vsako kapsulo pogoltnite celo. Kapsul ne odpirajte in jih ne raztapljajte.
- Zdravilo Alecensa morate vzeti s hrano.

Če po zaužitju zdravila Alecensa bruhate

Če po zaužitju odmerka zdravila Alecensa bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka, temveč le naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Alecensa, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Alecensa, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Alecensa

- Če je do naslednjega odmerka zdravila več kot 6 ur, vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, pozabljeni odmerek izpustite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Alecensa

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo Alecensa jemljete dvakrat na dan toliko časa, kot vam je predpisal zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo spodaj navedeni neželeni učinki.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov. Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, zdravljenje za krajši čas prekine ali pa zdravljenje ukine:

- novi bolezenski znaki ali poslabšanje bolezenskih znakov, kot so težko dihanje, kratka sapa, kašelj (z izkašljevanjem sluzi ali brez) ali zvišana telesna temperatura. Znaki so lahko podobni znakom raka pljuč (morebitni znaki vnetja pljuč – pnevmonitisa). Zdravilo Alecensa lahko med zdravljenjem povzroči hudo ali življenjsko ogrožujoče vnetje pljuč;
- porumenelost kože ali očesnih beločnic, bolečine v območju desne strani trebuha, temen urin, srbenje kože, občutek manjše lakote kot običajno, slabost ali bruhanje, občutek utrujenosti, večja nagnjenost h krvavitvam ali modricam kot običajno (morebitni znaki težav z jetri);
- novi bolezenski znaki ali poslabšanje znakov mišičnih težav, kot so nepojasnjena mišična bolečina ali mišična bolečina, ki ne preneha, občutljivost ali šibkost (morebitni znaki mišičnih težav);
- omedlevica, omotica in nizek krvni tlak (morebitni znaki počasnega srčnega utripa);
- občutek utrujenosti, šibkosti ali zadihanosti (možni znaki nenormalne razgradnje rdečih krvnih celic, imenovane hemolitična anemija).

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi preiskav krvi, ki odražajo delovanje jeter (velike koncentracije alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze in bilirubina);
- nenormalni izvidi preiskav krvi, ki odražajo poškodbo mišic (velika koncentracija kreatin-fosfokinaze);
- nenormalni izvidi preiskav krvi, ki odražajo bolezen jeter ali bolezen kosti (velika koncentracija alkalne fosfataze);
- občutek utrujenosti, šibkosti ali zadihanosti zaradi zmanjšane števila rdečih krvnih celic (slabokrvnosti);
- bruhanje – če po zaužitju odmerka zdravila Alecensa bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka, temveč le vzemite naslednji odmerek ob običajnem času;
- zaprtost;
- driska;
- občutek siljenja na bruhanje;
- izpuščaj;
- otekanje zaradi zastajanja tekočine v telesu (edemi);
- povečanje telesne mase.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi preiskav krvi, ki odražajo delovanje ledvic (velika koncentracija kreatinina);
- vnetje sluznice ust;
- občutljivost za sončno svetlobo – med jemanjem zdravila Alecensa in še 7 dni po prenehanju jemanja se izogibajte dolgotrajnejšemu izpostavljanju soncu. Za preprečitev sončnih opeklin morate uporabljati kremo za sončenje in zaščitno mazilo za ustnice, ki morata imeti zaščitni faktor 50 ali več;
- spremenjeno zaznavanje okusov;
- težave z očmi, ki vključujejo zamegljen vid, izgubo vida, črne ali bele pike v vidnem polju ali dvojni vid;
- zvišana koncentracija sečne kisline v krvi (hiperurikemija).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- težave z ledvicami, ki vključujejo hitro poslabšanje delovanja ledvic (akutno okvaro ledvic).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Alecensa

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Če je zdravilo Alecensa v pretisnih omotih, ga shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Če je zdravilo Alecensa v plastenkah, ga shranjujte v originalni ovojnini, plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Alecensa

- Učinkovina je alektinib. Ena trda kapsula vsebuje 150 mg alektiniba v obliki alektinibijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - *Vsebina kapsule*: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2, "Zdravilo Alecensa vsebuje laktozo"), hidroksipropilceluloza, natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2, "Zdravilo Alecensa vsebuje natrij"), magnezijev stearat in kalcijev karmelozat.
 - *Ovojnica kapsule*: hipromeloza, karagenan, kalijev klorid, titanov dioksid (E171), koruzni škrob in karnauba vosek.
 - *Barva za napis*: rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132), karnauba vosek, bel šelak in glicerilmonooleat.

Izgled zdravila Alecensa in vsebina pakiranja

Trde kapsule zdravila Alecensa so bele barve ter imajo na pokrovčku s črno barvo izpisano "ALE", na telesu pa prav tako s črno barvo "150 mg".

Kapsule so pakirane v pretisne omote in so na voljo v škatli, ki vsebuje 224 trdih kapsul (4 pakiranja po 56 trdih kapsul). Kapsule so na voljo tudi v plastenkah, ki vsebujejo 240 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.