

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Alecensa 150 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinibklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 33,7 mg laktoze (u obliku hidrata) i 6 mg natrija (u obliku natrijeva laurilsulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijela tvrda kapsula duljine 19,2 mm, s oznakom 'ALE' otisnutom crnom tintom na kapici kapsule i oznakom '150 mg' otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alecensa je kao monoterapija indicirana za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji su prethodno bili liječeni krizotinibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Alecensa mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Za odabir bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om neophodan je validiran test na ALK. Prije započinjanja terapije lijekom Alecensa potrebno je utvrditi ALK-pozitivan status NSCLC-a.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Alecensa je 600 mg (četiri kapsule od 150 mg) dvaput na dan s hranom (ukupna dnevna doza od 1200 mg).

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Alecensa treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgođene ili propuštene doze

Ako propusti uzeti planiranu dozu lijeka Alecensa, bolesnik je može nadoknaditi, osim ako je do sljedeće doze preostalo manje od 6 sati. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze odjednom kako bi nadoknadili propuštenu dozu. U slučaju povraćanja nakon uzimanja doze lijeka Alecensa bolesnici trebaju uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Prilagodavanje doze

Zbrinjavanje štetnih događaja može zahtijevati smanjenje doze, privremeni prekid primjene ili trajnu obustavu liječenja lijekom Alecensa. Dozu lijeka Alecensa treba smanjivati u koracima od 150 mg dvaput na dan u skladu s podnošljivošću. Liječenje lijekom Alecensa treba trajno obustaviti ako bolesnici ne mogu podnijeti dozu od 300 mg dvaput na dan.

Preporuke za prilagodbu doze navedene su u Tablicama 1 i 2 u nastavku.

Tablica 1 Raspored smanjivanja doze

Raspored smanjivanja doze	Razina doze
Početna doza	600 mg dvaput na dan
Prvo smanjenje doze	450 mg dvaput na dan
Drugo smanjenje doze	300 mg dvaput na dan

Tablica 2 Preporuke za prilagodbu doze kod specifičnih nuspojava lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)

Stupanj prema CTCAE kriterijima	Liječenje lijekom Alecensa
IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja težine	Odmah prekinuti primjenu i trajno obustaviti liječenje lijekom Alecensa ako se ne identificiraju drugi mogući uzroci IBP-a/pneumonitisa.
Povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a stupnja ≥ 3 (> 5 puta iznad GGN-a) uz ukupni bilirubin ≤ 2 puta iznad GGN-a	Privremeno odgoditi primjenu lijeka do oporavka na početnu vrijednost ili stupnja ≤ 1 (≤ 3 puta iznad GGN-a), a zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 1).
Povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a stupnja ≥ 2 (> 3 puta iznad GGN-a) uz porast vrijednosti ukupnog bilirubina na > 2 puta iznad GGN-a, bez kolestaze ili hemolize	Trajno obustaviti liječenje lijekom Alecensa.

Stupanj prema CTCAE kriterijima	Liječenje lijekom Alecensa
<p>Bradikardija^a stupnja 2 ili stupnja 3 (simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indicirana je medicinska intervencija)</p>	<p>Privremeno odgoditi primjenu lijeka dok se bradikardija ne ublaži do stupnja ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili dok srčana frekvencija ne bude ≥ 60 otkucaja u minuti. Procijeniti istodobno primijenjene lijekove za koje se zna da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzivne lijekove.</p> <p>Ako se utvrdi da je bradikardiji pridonio jedan od istodobno primijenjenih lijekova i ako se njegova primjena ukine ili prilagodi doza, nastaviti liječenje dotadašnjom dozom nakon što se bradikardija ublaži do stupnja ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili srčani ritam bude ≥ 60 otkucaja u minuti.</p> <p>Ako se utvrdi da bradikardiji nije pridonio nijedan od istodobno primijenjenih lijekova ili ako se ne ukine ili ne prilagodi doza istodobno primijenjenih lijekova koji su pridonijeli bradikardiji, nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 1) nakon što se bradikardija ublaži do stupnja ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili srčani ritam bude ≥ 60 otkucaja u minuti.</p>
<p>Bradikardija^a stupnja 4 (posljedice opasne po život, indicirana je hitna intervencija)</p>	<p>Trajno obustaviti liječenje ako se utvrdi da bradikardiji nije pridonio nijedan od istodobno primijenjenih lijekova.</p> <p>Ako se utvrdi da je bradikardiji pridonio jedan od istodobno primijenjenih lijekova i ako se njegova primjena ukine ili prilagodi doza, nastaviti liječenje smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 1) nakon što se bradikardija ublaži do stupnja ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili srčani ritam bude ≥ 60 otkucaja u minuti, uz često praćenje sukladno kliničkoj indikaciji.</p> <p>U slučaju ponovnog nastupa, trajno obustaviti liječenje.</p>
<p>Povišene vrijednosti CPK-a > 5 puta iznad GGN-a</p>	<p>Privremeno odgoditi primjenu lijeka do oporavka na početnu vrijednost ili vrijednost $\leq 2,5$ puta iznad GGN-a, a zatim nastaviti liječenje istom dozom.</p>

Stupanj prema CTCAE kriterijima	Liječenje lijekom Alecensa
Povišene vrijednosti CPK-a > 10 puta iznad GGN-a ili ponovni nastup povišenja vrijednosti CPK-a > 5 puta iznad GGN-a	Privremeno odgoditi primjenu lijeka do oporavka na početnu vrijednost ili vrijednost $\leq 2,5$ puta iznad GGN-a, zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom u skladu s Tablicom 1.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CPK = kreatin fosfokinaza; CTCAE (*NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave američkog Nacionalnog instituta za rak; IBP = intersticijska bolest pluća; GGN = gornja granica normale

^a Srčana frekvencija manja od 60 otkucaja u minuti.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Lijek Alecensa nije ispitivan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije. Stoga se primjena lijeka Alecensa ne preporučuje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Alecensa nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Međutim, budući da je izlučivanje alektiniba bubrežima zanemarivo, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Alecensa u bolesnika u dobi od 65 ili više godina ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika starijih od 80 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Alecensa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Ekstremna tjelesna težina (> 130 kg)

Iako farmakokinetičke simulacije za lijek Alecensa ne ukazuju na nisku izloženost u bolesnika ekstremno visoke tjelesne težine (tj. > 130 kg), alektinib se opsežno raspodjeljuje, a u klinička ispitivanja alektiniba bili su uključeni bolesnici čija je tjelesna težina bila unutar raspona od 36,9 - 123 kg. Nema dostupnih podataka o bolesnicima tjelesne težine iznad 130 kg.

Način primjene

Alecensa se primjenjuje peroralno. Tvrde kapsule potrebno je progutati cijele i ne smiju se otvarati niti otapati. Moraju se uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na alektinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima lijeka Alecensa prijavljeni su slučajevi IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave plućnih simptoma koji ukazuju na pneumonitis. Primjenu lijeka Alecensa treba odmah privremeno prekinuti u bolesnika kojima se dijagnosticira

IBP/pneumonitis te trajno obustaviti ako se ne identificiraju drugi mogući uzroci IBP-a/pneumonitisa (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

U bolesnika koji su sudjelovali u pivotalnim kliničkim ispitivanjima lijeka Alecensa faze II (NP28761, NP28673) zabilježena su povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) više od 5 puta iznad GGN-a, kao i povišenja vrijednosti bilirubina više od 3 puta iznad GGN-a (vidjeti dio 4.8). Većina tih događaja (76% bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza i 60% bolesnika s povišenim vrijednostima bilirubina) nastupila je tijekom prva 3 mjeseca liječenja. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761 i NP28673), dva bolesnika s povišenim vrijednostima AST-a/ALT-a stupnja 3-4 imala su dokumentirano oštećenje jetre inducirano djelovanjem lijeka, potvrđeno biopsijom jetre. Istodobno povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a 3 ili više puta iznad GGN-a i vrijednost ukupnog bilirubina 2 ili više puta iznad GGN-a, uz normalne vrijednosti alkalne fosfataze, zabilježene su u jednog bolesnika liječenog u kliničkim ispitivanjima lijeka Alecensa.

Jetrenu funkciju, uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin, treba odrediti na početku liječenja i pratiti svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja. Nakon toga navedene parametre treba pratiti periodički, jer događaji mogu nastupiti i nakon 3 mjeseca. Testiranje je potrebno provoditi i češće u bolesnika koji razviju povišene vrijednosti aminotransferaza i bilirubina. Ovisno o težini nuspojave lijeka, potrebno je odgoditi primjenu lijeka Alecensa i zatim nastaviti liječenje smanjenom dozom ili trajno obustaviti liječenje na način opisan u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).

Teška mialgija i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK)

Mialgija ili mišićno-koštana bol nastupila je u 31% bolesnika u pivotalnim ispitivanjima lijeka Alecensa faze II (NP28761, NP28673). Incidencija mialgije/ mišićno-koštane boli stupnja 3 iznosila je 1,2%. Dozu je zbog mialgije/ mišićno-koštane boli trebalo prilagoditi u 0,8% bolesnika.

Povišenja vrijednosti CPK-a nastupila su u 46% od 219 bolesnika za koje su bili dostupni laboratorijski podaci o vrijednostima CPK-a u pivotalnim ispitivanjima lijeka Alecensa faze II (NP28761, NP28673). Incidencija povišenih vrijednosti CPK-a stupnja 3 iznosila je 5,0%. Medijan vremena do povišenja vrijednosti CPK-a na stupanj 3 iznosio je 14 dana. Prilagodba doze zbog povišenih vrijednosti CPK-a provedena je u 4,0% bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba uputiti da prijave bilo kakvu neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost mišića na dodir ili mišićnu slabost. Razine CPK-a treba određivati svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a zatim sukladno kliničkoj indikaciji u bolesnika koji prijave simptome. Ovisno o težini povišenja vrijednosti CPK-a, potrebno je privremeno odgoditi primjenu lijeka Alecensa, a zatim nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Bradikardija

Kod liječenja lijekom Alecensa može nastupiti simptomatska bradikardija (vidjeti dio 4.8). Potrebno je kontrolirati srčanu frekvenciju i krvni tlak sukladno kliničkoj indikaciji. U slučaju asimptomatske bradikardije, nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2). Ako u bolesnika nastupi simptomatska bradikardija ili po život opasni događaji, potrebno je procijeniti istodobno primijenjene lijekove za koje se zna da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzivne lijekove, te prilagoditi liječenje lijekom Alecensa na način opisan u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2 i odlomak 'Supstrati P-gp-a' i 'Supstrati BCRP-a' u dijelu 4.5).

Fotoosjetljivost

Kod primjene lijeka Alecensa prijavljena je fotoosjetljivost na sunčevu svjetlost (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju dugotrajno izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Alecensa i još najmanje 7 dana po završetku liječenja. Bolesnicima treba savjetovati i da koriste kreme koje štite od širokog spektra ultraljubičastih zraka (UVA/UVB) te balzam za usne (sa zaštitnim faktorom ≥ 50), kako bi se zaštitili od mogućih sunčevih opekлина.

Žene reproduktivne dobi

Alecensa može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje trudnicama. Bolesnice reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Alecensa moraju koristiti visoko učinkovite kontracepcijske metode tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Alecensa (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Nepodnošenje laktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, prirođenim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Preporučena dnevna doza (1200 mg) lijeka Alecensa sadrži 2,1 mmol (ili 48 mg) natrija. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijati s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na alektinib

Prema podacima *in vitro*, metabolizam i alektiniba i njegova glavnog aktivnog metabolita M4 posredovan je primarno CYP3A4; CYP3A sudjeluje u 40% – 50% ukupnog jetrenog metabolizma. M4 je pokazao sličnu potentnost i aktivnost protiv ALK-a *in vitro*.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena višestrukih oralnih doza rifampicina, snažnog induktora CYP3A, od 600 mg jedanput na dan s jednokratnom oralnom dozom alektiniba od 600 mg smanjila je C_{max} i AUC_{inf} alektiniba za 51% odnosno 73% te povećala C_{max} i AUC_{inf} metabolita M4 2,20 odnosno 1,79 puta. Učinak na kombiniranu izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4 bio je malen, uz smanjenje C_{max} i AUC_{inf} za 4% odnosno 18%. S obzirom na učinke na kombiniranu izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4, nije potrebno prilagođavati dozu kada se Alecensa primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A. Preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika koji istodobno uzimaju snažne induktore CYP3A (uključujući, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*)).

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena višestrukih oralnih doza posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, od 400 mg dvaput na dan s jednokratnom oralnom dozom alektiniba od 300 mg povećala je izloženost alektinibu: C_{max} 1,18 puta, a AUC_{inf} 1,75 puta te smanjila C_{max} i AUC_{inf} metabolita M4 za 71% odnosno 25%. Učinak na kombiniranu izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4 bio je malen, uz smanjenje C_{max} za 7%, i povećanje AUC_{inf} 1,36 puta. S obzirom na učinke na kombiniranu izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4, nije potrebno prilagođavati dozu kada se Alecensa primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A. Preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika koji istodobno uzimaju snažne inhibitore CYP3A (uključujući, između ostalih, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, grejp ili gorke naranče).

Lijekovi koji povisuju želučani pH

Višestruke doze esomeprazola, inhibitora protonske pumpe, od 40 mg jedanput na dan nisu pokazale klinički značajan učinak na kombiniranu izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kada se Alecensa primjenjuje istodobno s inhibitorima protonske pumpe ili drugim lijekovima koji povisuju želučani pH (npr. antagonistima H₂ receptora ili antacidima).

Učinak prijenosnika na dispoziciju alektiniba

M4 je supstrat P-gp-a. Budući da alektinib inhibira P-gp, ne očekuje se da će istodobna primjena s inhibitorima P-gp-a značajno utjecati na izloženost metabolitu M4.

Učinci alektiniba na druge lijekove

Supstrati P-gp-a

In vitro, alektinib i njegov glavni aktivni metabolit M4 inhibiraju efluksni prijenosnik P-glikoprotein (P-gp). Stoga bi alektinib i M4 mogli povećati plazmatske koncentracije istodobno primijenjenih supstrata P-gp-a. Kada se Alecensa primjenjuje istodobno sa supstratima P-gp-a (npr. digoksinom, dabigatraneteksilatom, topotekanom, sirolimusom, everolimusom, nilotinibom i lapatinibom), preporučuje se odgovarajući nadzor.

Supstrati BCRP-a

In vitro, alektinib i M4 inhibiraju efluksni prijenosnik zvan protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Stoga bi alektinib i M4 mogli povećati plazmatske koncentracije istodobno primijenjenih supstrata BCRP-a. Kada se Alecensa primjenjuje istodobno sa supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, mitoksantronom, topotekanom i lapatinibom), preporučuje se odgovarajući nadzor.

Supstrati CYP enzima

In vitro, alektinib i M4 pokazuju slabu inhibiciju CYP3A4 ovisnu o vremenu, dok alektinib u kliničkim koncentracijama pokazuje slab potencijal za indukciju CYP3A4 i CYP2B6.

Višestruke doze alektiniba od 600 mg ne utječu na izloženost midazolamu (2 mg), osjetljivom supstratu CYP3A. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu istodobno primijenjenih supstrata CYP3A.

Ne može se posve isključiti rizik od indukcije CYP2B6 i enzima reguliranih PXR-om osim CYP3A4. Učinkovitost istodobno primijenjenih oralnih kontraceptiva može biti smanjena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja lijekom Alecensa. Bolesnice reproduktivne dobi koje primaju lijek Alecensa moraju koristiti visoko učinkovite kontracepcijske metode tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Alecensa.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Alecensa u trudnica ograničeni. S obzirom na mehanizam djelovanja, Alecensa može imati štetne učinke na plod kada se primjenjuje u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Bolesnice koje zatrudne tijekom liječenja lijekom Alecensa ili unutar 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Alecensa moraju se obratiti svom liječniku te ih jepotrebno upozoriti na moguće štetne učinke za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se alektinib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Majkama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom Alecensa.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak lijeka Alecensa na plodnost. U ispitivanjima opće toksičnosti nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alecensa malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima jer bolesnici mogu doživjeti simptomatsku bradikardiju

(npr. sinkopu, omaglicu, hipotenziju) ili poremećaje vida tijekom liječenja lijekom Alecensa (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Alecensa ocjenjivala se u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673) u 253 bolesnika s ALK-pozitivnim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji su liječeni preporučenom dozom od 600 mg dvaput na dan. Medijan trajanja izloženosti lijeku Alecensa iznosio je 11 mjeseci.

Najčešće nuspojave lijeka ($\geq 20\%$) bile su konstipacija (36%), edem (34%, uključujući periferni edem, edem, generalizirani edem, edem vjeđe, periorbitalni edem), mialgija (31%, uključujući mialgiju i mišićno-koštanu bol) i mučnina (22%).

Tablični prikaz nuspojava lijeka

U Tablici 3 prikazane su nuspojave lijeka koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Alecensa u pivotalnim kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave navedene u Tablici 3 prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti definiranim kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Pregled nuspojava lijeka koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Alecensa u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673) te nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav Nuspojave (MedDRA)	Alecensa N=253		
	Svi stupnjevi (%)	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	Stupnjevi 3-4* (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija ¹⁾	16	vrlo često	2,0
Poremećaji oka			
poremećaji vida ²⁾	12	vrlo često	0
Srčani poremećaji			
bradikardija ³⁾	7,9	često	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja			
intersticijska bolest pluća / pneumonitis	0,4	manje često	0,4
Poremećaji probavnog sustava			
proljev	18	vrlo često	1,2
povraćanje	13	vrlo često	0,4
konstipacija	36	vrlo često	0
mučnina	22	vrlo često	0,4
Poremećaji jetre i žuči			
oštećenje jetre inducirano djelovanjem lijeka ⁴⁾	0,8	manje često	0,8
povišena vrijednost AST-a	16	vrlo često	2,8
povišena vrijednosti ALT-a	14	vrlo često	3,2
povišena vrijednost bilirubina ⁵⁾	17	vrlo često	3,2

Organski sustav Nuspojave (MedDRA)	Alecensa N=253		
	Svi stupnjevi (%)	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	Stupnjevi 3-4* (%)
povišena vrijednost alkalne fosfataze**	7,5	često	0,4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
osip ⁶⁾	20	vrlo često	0,4
fotoosjetljivost	12	vrlo često	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
mialgija ⁷⁾	31	vrlo često	1,2
povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	13	vrlo često	3,6
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
povišena vrijednost kreatinina u krvi	6,7	često	0,4
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
edem ⁸⁾	34	vrlo često	0,8

* Nije primijećen nijedan događaj stupnja 5

** Povišena vrijednost alkalne fosfataze prijavljena je nakon stavljanja lijeka u promet. Slučajevi povišene vrijednosti alkalne fosfataze prijavljeni su i u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II, NP28761 i NP28673.

¹⁾ uključuje slučajeve anemije i smanjene vrijednosti hemoglobina

²⁾ uključuje slučajeve zamagljenog vida, oštećenja vida, zamućenja u vidnom polju, smanjene oštine vida, astenopije i diplopije

³⁾ uključuje slučajeve bradikardije i sinusne bradikardije

⁴⁾ uključuje jednog bolesnika s prijavljenim MedDRA pojmom oštećenja jetre inducirano djelovanjem lijeka, kao i jednog bolesnika s prijavljenim povišenim vrijednostima AST-a i ALT-a stupnja 4 koji je imao dokumentirano oštećenje jetre inducirano djelovanjem lijeka, potvrđeno biopsijom jetre

⁵⁾ uključuje slučajeve povišenih vrijednosti bilirubina u krvi, hiperbilirubinemije i povišenih vrijednosti konjugiranog bilirubina

⁶⁾ uključuje slučajeve osipa, makulo-papularnog osipa, akneiformnog dermatitisa, eritema, generaliziranog osipa, papularnog osipa, pruritičkog osipa i makularnog osipa

⁷⁾ uključuje slučajeve mialgije i mišićno-koštane boli

⁸⁾ uključuje slučajeve perifernog edema, edema, generaliziranog edema, edema vjeda, periorbitalnog edema

Opis odabranih nuspojava

Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis

U bolesnika liječenih lijekom Alecensa zabilježen je težak IBP/pneumonitis. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673), 1 od 253 bolesnika liječenih lijekom Alecensa (0,4%) imao je IBP stupnja 3. Taj je događaj doveo do prekida liječenja lijekom Alecensa. Nije zabilježen nijedan slučaj IBP-a sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave plućnih simptoma koji ukazuju na pneumonitis (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hepatotoksičnost

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673), dva bolesnika s povišenim vrijednostima AST-a/ALT-a stupnja 3-4 imala su dokumentirano oštećenje jetre inducirano djelovanjem lijeka, potvrđeno biopsijom jetre. Jedan od tih slučajeva doveo je do prekida liječenja lijekom Alecensa. U bolesnika liječenih lijekom Alecensa u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673) su kao nuspojave prijavljene povišene razine AST-a i ALT-a (16% odnosno 14%). Većina tih događaja bila je intenziteta stupnja 1 i 2, dok su događaji stupnja ≥ 3 prijavljeni u 2,8% odnosno 3,2% bolesnika. Ti su se događaji uglavnom javljali tijekom prva 3 mjeseca liječenja, obično su bili prolazne prirode te su se povukli nakon privremenog prekida liječenja lijekom Alecensa

(prijavljeno u 1,2% odnosno 3,2% bolesnika) ili smanjenja doze (1,6% odnosno 0,8%). Povišene vrijednosti AST-a i ALT-a dovele su do prekida liječenja lijekom Alecensa u 1,2% odnosno 1,6% bolesnika.

Povišene vrijednosti bilirubina su kao nuspojava prijavljene u 17% bolesnika liječenih lijekom Alecensa u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673). Većina događaja bila je intenziteta stupnja 1 i 2 ; događaji stupnja 3 prijavljeni su u 3,2% bolesnika. Ti su se događaji uglavnom javljali tijekom prvih 3 mjeseca liječenja, obično su bili prolazne prirode te su se povukli nakon privremenog prekida liječenja lijekom Alecensa (4,7% bolesnika) ili smanjenja doze (2,8%). Povišene vrijednosti bilirubina su u 4 bolesnika (1,6%) dovele do prekida liječenja lijekom Alecensa.

Istodobno povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a tri ili više puta iznad GGN-a i vrijednost ukupnog bilirubina dva ili više puta iznad GGN-a, uz normalne vrijednosti alkalne fosfataze, zabilježene su u jednog bolesnika (0,2%) liječenog u kliničkim ispitivanjima lijeka Alecensa.

Potrebno je pratiti jetrenu funkciju bolesnika, uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin, kako je opisano u dijelu 4.4 te ih treba zbrinuti na način preporučen u dijelu 4.2.

Bradikardija

U bolesnika liječenih lijekom Alecensa u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673) prijavljeni su slučajevi bradikardije (7,9%) stupnja 1 ili 2. U 44 od 221 bolesnika (20%) liječenih lijekom Alecensa vrijednosti srčane frekvencije nakon primjene doze bile su ispod 50 otkucaja u minuti. Bolesnike koji razviju simptomatsku bradikardiju treba zbrinuti u skladu s preporukama u dijelovima 4.2 i 4.4. Niti u jednom slučaju bradikardija nije dovela do prekida liječenja lijekom Alecensa.

Teška mialgija i povišene vrijednosti CPK-a

U bolesnika liječenih lijekom Alecensa u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673) prijavljeni su slučajevi mialgije (31%), uključujući događaje mialgije (25%) te mišićno-koštane boli (7,5%). Većina događaja bila je stupnja 1 ili 2, a tri su bolesnika (1,2%) imala događaj stupnja 3. Dozu lijeka Alecensa je zbog navedenih štetnih događaja bilo potrebno prilagoditi u samo dva bolesnika (0,8%). Liječenje lijekom Alecensa nije prekinuto zbog tih događaja mialgije. Povišenja vrijednosti CPK-a nastupila su u 46% od 219 bolesnika za koje su bili dostupni laboratorijski podaci o vrijednostima CPK-a u pivotalnim kliničkim ispitivanjima lijeka Alecensa faze II (NP28761, NP28673). Incidencija povišenih vrijednosti CPK-a stupnja 3 iznosila je 5,0%. Medijan vremena do povišenja vrijednosti CPK-a na stupanj 3 iznosio je 14 dana. Prilagodba doze zbog povišenih vrijednosti CPK-a provedena je u 4,0% bolesnika; nije došlo do prekida liječenja lijekom Alecensa zbog povišenja vrijednosti CPK-a.

Učinci u probavnom sustavu

Najčešće prijavljene nuspojave u probavnom sustavu bile su konstipacija (36%), mučnina (22%), proljev (18%) i povraćanje (13%). Većina tih događaja bila je blage ili umjerene težine; događaji stupnja 3 prijavljeni su za proljev (1,2%), mučninu (0,4%) i povraćanje (0,4%). Ti događaji nisu doveli do prekida liječenja lijekom Alecensa. Medijan vremena do nastupa konstipacije, mučnine, proljeva i/ili povraćanja iznosio je 18 dana. Učestalost tih događaja smanjila se nakon prvog mjeseca liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Bolesnike u kojih dođe do predoziranja treba pažljivo nadzirati i uvesti opću potpornu njegu. Nema specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom Alecensa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitor protein-kinaze; ATK oznaka: L01XE36.

Mehanizam djelovanja

Alektinib je visokoselektivan i potentan inhibitor tirozin kinaza ALK i RET. U pretkliničkim je ispitivanjima inhibicija aktivnosti tirozin kinaze ALK dovela do blokade putova nizvodne signalizacije, uključujući STAT 3 i PI3K/AKT, te indukcije smrti (apoptoze) tumorskih stanica.

Alektinib je *in vitro* i *in vivo* pokazao aktivnost protiv mutiranih oblika enzima ALK, uključujući mutacije odgovorne za rezistenciju na krizotinib. Glavni metabolit alektiniba (M4) pokazao je sličnu potentnost i aktivnost *in vitro*.

Pretklinički podaci pokazali su da alektinib nije supstrat p-glikoproteina ni BCRP-a, koji su oba efluksni prijenosnici u krvno-moždanoj barijeri, te stoga može ulaziti u središnji živčani sustav i zadržavati se u njemu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

ALK-pozitivan rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

Bolesnici prethodno liječeni krizotinibom

Sigurnost i djelotvornost lijeka Alecensa u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om prethodno liječenih krizotinibom ispitivane su u dvama kliničkim ispitivanjima faze I/II (NP28673 i NP28761).

NP28673

Ispitivanje NP28673 bilo je multicentrično ispitivanje faze I/II s jednom skupinom, provedeno u bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju tijekom prethodnog liječenja krizotinibom. Osim krizotiniba, bolesnici su prethodno mogli primati i kemoterapiju. U fazu II ovog ispitivanja uključeno je ukupno 138 bolesnika koji su primali lijek Alecensa peroralno u preporučenoj dozi od 600 mg dvaput na dan.

Mjera primarnog ishoda bila je ocijeniti djelotvornost lijeka Alecensa na temelju stope objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema ocjeni središnjeg neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *central Independent Review Committee*, IRC) temeljenoj na verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) u cjelokupnoj populaciji (prethodno izloženoj i prethodno neizloženoj citotoksičnoj kemoterapiji). Mjera ko-primarnog ishoda bila je ocijeniti ORR prema ocjeni središnjeg IRC-a temeljenoj na verziji 1.1. RECIST kriterija u bolesnika prethodno izloženih citotoksičnoj kemoterapiji. Donja granična vrijednost intervala pouzdanosti za procijenjeni ORR iznad unaprijed određenog praga od 35% postigla bi statistički značajan rezultat.

Demografske značajke bolesnika bile su u skladu s onima u populaciji s ALK-pozitivnim NSCLC-om. Demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: 67% bolesnika bili su bijelci, 26% Azijci, a 56% žene; medijan dobi iznosio je 52 godine. Većina bolesnika bili su nepušači (70%). Funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1 u 90,6% bolesnika te 2 u 9,4% bolesnika. U trenutku uključivanja u ispitivanje, 99% bolesnika imalo je bolest stadija IV, njih 61% imalo je metastaze u mozgu, a u 96% bolesnika tumor je klasificiran kao adenokarcinom. Među bolesnicima uključenima u ispitivanje, 20% bolesnika doživjelo je progresiju tijekom prethodnog liječenja samo krizotinibom, dok je 80% bolesnika

doživjelo progresiju tijekom prethodnog liječenja krizotinibom i najmanje jednim kemoterapijskim protokolom.

Ispitivanje NP28761

Ispitivanje NP28761 bilo je multicentrično ispitivanje faze I/II s jednom skupinom provedeno u bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju tijekom prethodnog liječenja krizotinibom. Osim krizotiniba, bolesnici su prethodno mogli primiti i kemoterapiju. U fazu II ovog ispitivanja uključeno je ukupno 87 bolesnika koji su primali lijek Alecensa peroralno u preporučenoj dozi od 600 mg dvaput na dan.

Mjera primarnog ishoda bila je ocijeniti djelotvornost lijeka Alecensa na temelju ORR-a prema ocjeni središnjeg IRC-a temeljenoj na verziji 1.1. RECIST kriterija. Donja granična vrijednost intervala pouzdanosti za procijenjeni ORR iznad unaprijed određenog praga od 35% postigla bi statistički značajan rezultat.

Demografske značajke bolesnika bile su u skladu s onima u populaciji s ALK-pozitivnim NSCLC-om. Demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: 84% bolesnika bili su bijelci, 8% Azijci, a 55% žene. Medijan dobi iznosio je 54 godine. Većina bolesnika bili su nepušači (62%). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1 u 89,7% bolesnika te 2 u 10,3% bolesnika. U trenutku uključivanja u ispitivanje, 99% bolesnika imalo je bolest stadija IV, 60% bolesnika imalo je metastaze u mozgu, a u 94% bolesnika tumor je klasificiran kao adenokarcinom. Među bolesnicima uključenima u ispitivanje, 26% bolesnika doživjelo je progresiju tijekom prethodnog liječenja samo krizotinibom, dok je 74% bolesnika doživjelo progresiju tijekom prethodnog liječenja krizotinibom i najmanje jednim kemoterapijskim protokolom.

Glavni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja NP28673 i NP28761 sažeto su prikazani u Tablici 4. Sažetak analize objedinjenih podataka o mjerama ishoda u SŽS-u prikazan je u Tablici 5.

Tablica 4 Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja NP28673 i NP28761

	NP28673 Alektinib 600 mg dvaput na dan	NP28761 Alektinib 600 mg dvaput na dan
Medijan trajanja praćenja (mjeseci)	21 (raspon: 1 – 30)	17 (raspon: 1 – 29)
Primarni parametri djelotvornosti		
ORR (IRC) u populaciji u kojoj se mogao ocijeniti odgovor Broj bolesnika s odgovorom, N (%) [95% CI]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
ORR (IRC) u bolesnika prethodno liječenih kemoterapijom Broj bolesnika s odgovorom, N (%) [95% CI]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Sekundarni parametri djelotvornosti		
DOR (IRC) Broj bolesnika s događajima, N (%) Medijan (mjeseci) [95% CI]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NP]
PFS (IRC) Broj bolesnika s događajima, N (%) Medijan trajanja (mjeseci) [95% CI]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; DOR (engl. *duration of response*) = trajanje odgovora; IRC (engl. *independent review committee*) = neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; NP = ne može se procijeniti; ORR (engl. *objective response rate*) = stopa objektivnog odgovora; PFS (engl. *progression free survival*) = preživljenje bez progresije bolesti

^a 16 bolesnika nije imalo mjerljivu bolest na početku ispitivanja prema ocjeni IRC-a i stoga nije bilo uključeno u populaciju u kojoj je IRC mogao ocijeniti odgovor

^b 20 bolesnika nije imalo mjerljivu bolest na početku ispitivanja prema ocjeni IRC-a i stoga nije bilo uključeno u populaciju u kojoj je IRC mogao ocijeniti odgovor

Rezultati za ORR u ispitivanjima NP28673 i NP28761 bili su konzistentni u svim podskupinama prema početnim značajkama bolesnika, poput dobi, spola, rase, funkcionalnog ECOG statusa, metastaza u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i prethodne primjene kemoterapije, osobito uzimajući u obzir malen broj bolesnika u pojedinim podskupinama.

Tablica 5 Sažeti pregled analize objedinjenih podataka o mjerama ishoda u SŽS-u iz ispitivanja NP28673 i NP28761

Parametri za SŽS (NP28673 i NP28761)	Alektinib 600 mg dvaput na dan
Bolesnici s mjerljivim lezijama u SŽS-u na početku ispitivanja	N=50
ORR u SŽS-u (IRC)	
Bolesnici s odgovorom na liječenje (%)	32 (64,0%)
[95% CI]	[49,2%; 77,1%]
Potpun odgovor	11 (22,0%)
Djelomičan odgovor	21 (42,0%)
DOR u SŽS-u (IRC)	N=32
Broj bolesnika s događajima (%)	18 (56,3%)
Medijan (mjeseci)	11,1
[95%CI]	[7,6; NP]

CI = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; IRC = neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; ORR = stopa objektivnog odgovora; NP = ne može se procijeniti

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Alecensa u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom pluća (karcinom malih stanica i karcinom nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri alektiniba i njegova glavnog aktivnog metabolita (M4) određeni su u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om i zdravih ispitanika. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, geometrijske srednje vrijednosti (koeficijent varijacije %) C_{max} , C_{min} i AUC_{0-12h} alektiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su približno 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) odnosno 7430 ng*h/ml (45,7%). Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , C_{min} i AUC_{0-12h} metabolita M4 u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su približno 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) odnosno 2810 ng*h/ml (45,9%).

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 600 mg dvaput na dan nakon obroka u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om, alektinib se apsorbirao i postigao T_{max} nakon približno 4 – 6 sati.

Uz kontinuiranu primjenu doze od 600 mg dvaput na dan, alektinib postiže stanje dinamičke ravnoteže unutar 7 dana. Omjer akumulacije kod režima doziranja od 600 mg dvaput na dan bio je približno šesterostruk. Populacijska farmakokinetička analiza potvrđuje da je apsorpcija alektiniba proporcionalna dozi u rasponu doza od 300 do 900 mg uz primjenu nakon obroka.

Apsolutna bioraspoloživost kapsula alektiniba uz primjenu nakon obroka u zdravih ispitanika iznosila je 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%).

Nakon jednokratne peroralne primjene doze od 600 mg uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti, izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4 povećala se približno trostruko u odnosu na primjenu natašte (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Alektinib i njegov glavni metabolit M4 u velikoj se mjeri vezuju za proteine u plazmi ljudi (> 99%), neovisno o koncentraciji djelatne tvari. Srednji omjer koncentracije alektiniba i njegova metabolita M4 u krvi u odnosu na plazmu u ljudi *in vitro* iznosi 2,64 odnosno 2,50 pri klinički značajnim koncentracijama.

Geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije alektiniba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) nakon i.v. primjene iznosila je 475 l, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva.

Prema podacima *in vitro*, alektinib nije supstrat P-gp-a. Alektinib i M4 nisu supstrati BCRP-a ni polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1/B3.

Biotransformacija

Ispitivanja metabolizma *in vitro* pokazala su da je CYP3A4 glavni CYP izoenzim koji posreduje u metabolizmu alektiniba i njegova glavnog metabolita M4. Procjenjuje se da CYP3A4 sudjeluje u 40 do 50% metabolizma alektiniba. Rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi pokazali su da su alektinib i M4 bile glavne cirkulirajuće tvari u plazmi koje su činile 76% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Geometrijska srednja vrijednost omjera metabolita i ishodišnog spoja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,399.

Metabolit M1b pronađen je kao sporedan metabolit *in vitro* i u plazmi zdravih ispitanika. Nastanak metabolita M1b i njegova sporednog izomera M1a vjerojatno je kataliziran kombinacijom CYP izoenzima (uključujući izoenzime osim CYP3A) i enzima aldehid dehidrogenaze (ALDH).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da ni alektinib ni njegov glavni metabolit (M4) ne inhibiraju CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 pri klinički značajnim koncentracijama. Alektinib nije inhibirao OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ni OCT2 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jednokratne ^{14}C -označene doze alektiniba u zdravih ispitanika, većina se radioaktivnosti izlučila kroz feces (srednja vrijednost pronađene radioaktivnosti: 97,8%), uz minimalno izlučivanje mokraćom (srednja vrijednost pronađene radioaktivnosti: 0,46%). 84% doze izlučilo se fecesom u obliku neizmijenjenog alektiniba, a 5,8% u obliku metabolita M4. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, prividni klirens (CL/F) alektiniba iznosio je 81,9 l/h. Geometrijska srednja vrijednost pojedinačnih procijenjenih vrijednosti poluvijeka eliminacije alektiniba iznosila je 32,5 sati. Odgovarajuće vrijednosti za M4 iznosile su 217 l/h i 30,7 sati.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje bubrežne funkcije

Mokraćom se u neizmijenjenom obliku izlučuju zanemarive količine alektiniba i njegova aktivnog metabolita M4 (< 0,2% doze). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, izloženost alektinibu i metabolitu M4 bila je slična u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Farmakokinetika alektiniba nije se ispitala u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Budući da se alektinib pretežno eliminira metabolizmom u jetri, oštećenje jetrene funkcije može povećati plazmatske koncentracije alektiniba i/ili njegova glavnog metabolita M4. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4 bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom.

Farmakokinetika alektiniba i metabolita M4 nije se ispitala u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Učinci dobi, tjelesne težine, rase i spola

Dob, tjelesna težina, rasa i spol nisu imali klinički značajnog učinka na sistemsku izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4. Raspon tjelesne težine bolesnika uključenih u klinička ispitivanja iznosio je 36,9 - 123 kg. Nema dostupnih podataka o bolesnicima ekstremne tjelesne težine (> 130 kg) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal lijeka Alecensa.

Mutagenost

Alektinib nije bio mutagen u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test), ali je inducirao blago povećanje numeričkih aberacija u *in vitro* citogenetskom testu na stanicama pluća kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Lung*, CHL) uz metaboličku aktivaciju, kao i povećanje broja mikronukleusa u mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora. Mehanizam mikronukleusne indukcije bila je abnormalna segregacija kromosoma (aneugenost), a ne klastogeni učinak na kromosome.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak lijeka Alecensa na plodnost. U ispitivanjima opće toksičnosti nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka ni ženki. Ta su ispitivanja provedena na štakorima i majmunima pri razinama izloženosti koje su bile najmanje 2,6 odnosno 0,5 puta veće od izloženosti u ljudi, određene na temelju AUC-u, nakon primjene preporučene doze od 600 mg dvaput na dan.

Teratogenost

Alektinib je uzrokovao embriofetalnu toksičnost u skotnih ženki štakora i kunića. U skotnih ženki štakora, alektinib je uzrokovao potpuni gubitak embrija/fetusa (pobačaj) pri razinama izloženosti koje su bile 4,5 puta veće od izloženosti u ljudi (na temelju AUC-a), te malu veličinu fetusa uz zakašnjelu osifikaciju i manje abnormalnosti organa pri razinama izloženosti koje su bile 2,7 puta veće od izloženosti u ljudi (na temelju AUC-a). U skotnih ženki kunića, alektinib je uzrokovao gubitak embrija/fetusa, malu veličinu fetusa i povećanu incidenciju skeletnih varijacija pri razinama izloženosti koje su bile 2,9 puta veće od izloženosti u ljudi (na temelju AUC-a) nakon primjene preporučene doze.

Ostalo

Alektinib apsorbira UV svjetlost duljine 200 – 400 nm te je pokazao fototoksični potencijal u *in vitro* testu fotosigurnosti na kulturama mišjih fibroblasta nakon izlaganja UVA zrakama.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza ciljni organi i kod štakora i kod majmuna pri klinički značajnim razinama izloženosti uključivali su, između ostaloga, eritroidni sustav, probavni sustav i sustav jetre i žuči.

Abnormalna morfologija eritrocita primijećena je pri razinama izloženosti koje su bile najmanje 10 - 60% veće od izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a). Kod obje je vrste primijećeno proširenje proliferacijske zone u sluznici probavnog sustava pri razinama izloženosti koje su bile najmanje 20 – 120% veće od izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a). U štakora i/ili majmuna primijećene su povišene vrijednosti jetrene alkalne fosfataze (ALP) i direktnog bilirubina, ali i vakuolizacija/degeneracija/nekroza epitela žučovoda te povećanje/fokalna nekroza hepatocita, pri razinama izloženosti koje su bile najmanje 20 – 30% veće od izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze (na temelju AUC-a).

U majmuna je primijećen blag hipotenzivni učinak pri razinama izloženosti koje su bile približno jednake klinički značajnoj izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat
karmelozakalcij

Ovojnica kapsule

hipromeloza
karagenan
kalijev klorid
titanijev dioksid (E171)
kukuruzni škrob
karnauba vosak

Tinta za označavanje

željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
boja *Indigo carmine aluminum lake* (E132)
karnauba vosak
bijeli šelak
glicerilmonooleat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Boce:

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bocu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij (PA/Alu/PVC/Alu) blisteri koji sadrže 8 tvrdih kapsula.
Veličina pakiranja: 224 (4 pakiranja od 56) tvrdih kapsula.

HDPE boca sa zatvaračem sigurnim za djecu i ugrađenim sredstvom za sušenje.
Veličina pakiranja: 240 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D 79639 Grenzach-Wyhlen
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno potvrdila djelotvornost i sigurnost alektiniba u liječenju bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (engl. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> , ALK), nositelj odobrenja treba dostaviti izvješće kliničkog ispitivanja faze III ALEX, u kojem se uspoređuje liječenje alektinibom i krizotinibom u prethodno neliječenih bolesnika s ALK pozitivnim NSCLC-om.	30. travnja 2018.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Alecensa 150 mg tvrde kapsule
alektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinibklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

224 (4 pakiranja od 56) tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1169/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

alecensa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Alecensa 150 mg tvrde kapsule
alektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinibklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

56 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1169/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

alecensa

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Alecensa 150 mg tvrde kapsule
alektinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration Ltd.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

Alecensa 150 mg tvrde kapsule
alektinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinibklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

240 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bocu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1169/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

alecensa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Alecensa 150 mg tvrde kapsule
alektinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinibklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

240 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju i držati bocu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1169/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.>

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Alecensa 150 mg tvrde kapsule alektinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Alecensa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Alecensa
3. Kako uzimati lijek Alecensa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Alecensa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Alecensa i za što se koristi

Što je Alecensa

Alecensa je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar alektinib.

Za što se Alecensa koristi

Alecensa se koristi za liječenje odraslih osoba oboljelih od jedne vrste raka pluća koji se zove 'rak pluća nemalih stanica'. Koristi se ako je rak pluća:

- 'ALK-pozitivan' – to znači da stanice raka imaju grešku u genu koji je odgovoran za stvaranje enzima koji se zove ALK ('kinaza anaplastičnog limfoma'). Pogledajte odlomak 'Kako Alecensa djeluje' u nastavku.
- i uznapredovao
- i prethodno bio liječen lijekom koji se zove 'krizotinib'.

Kako Alecensa djeluje

Alecensa blokira djelovanje enzima koji se zove 'tirozin kinaza ALK'. Abnormalni oblici tog enzima (zbog greške u genu koji je odgovoran za njegovo stvaranje) pomažu pospješiti rast stanica raka. Alecensa može usporiti ili zaustaviti rast raka. Također može pomoći smanjiti veličinu raka.

Ako imate pitanja o tome kako Alecensa djeluje ili zašto Vam je propisana, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Alecensa

Nemojte uzimati lijek Alecensa:

- ako ste alergični na alektinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Alecensa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Alecensa:

- ako imate nasljedni poremećaj pod nazivom 'nepodnošenje galaktoze', 'prirođen nedostatak laktaze' ili 'malapsorpcija glukoze i galaktoze'

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Alecensa.

Alecensa može uzrokovati nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika. One uključuju:

- oštećenje jetre (hepatotoksičnost). Liječnik će provoditi krvne pretrage prije početka liječenja i zatim svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a nakon toga nešto rjeđe. Na taj će način provjeriti imate li jetrenih tegoba tijekom liječenja lijekom Alecensa. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova: žutu boju kože ili bjeloočnica, bol na desnoj strani trbuha, tamnu mokraću, svrbež kože, manji osjećaj gladi nego inače, mučninu ili povraćanje, umor, pojačanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica.
- usporene otkucaje srca (bradikardiju)
- upalu pluća (pneumonitis) – Alecensa može uzrokovati teško ili po život opasno oticanje (upalu) pluća tijekom liječenja. Znakovi mogu biti slični onima koje uzrokuje rak pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih znakova, uključujući otežano disanje, nedostatak zraka, produktivan ili suhi kašalj ili vrućicu.
- jaku bol u mišićima, osjetljivost mišića na dodir i mišićnu slabost (mialgija). Liječnik će provoditi krvne pretrage najmanje svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca te prema potrebi tijekom liječenja lijekom Alecensa. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći znakovi mišićnih tegoba, uključujući neobjašnjivu bol u mišićima ili bol u mišićima koja ne prolazi, osjetljivost na dodir ili slabost.

Pripazite na te znakove dok uzimate lijek Alecensa. Za više informacija pogledajte dio 4. 'Nuspojave'.

Osjetljivost na sunčevu svjetlost

Nemojte se izlagati suncu tijekom duljih razdoblja dok uzimate lijek Alecensa i još 7 dana nakon prestanka liječenja. Morate nanositi kremu za zaštitu od sunca i balzam za usne sa zaštitnim faktorom 50 ili više, kako biste pomogli spriječiti opekline od sunca.

Djeca i adolescenti

Alecensa se nije ispitala u djece i adolescenata. Nemojte davati ovaj lijek djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Pretrage i kontrole

Dok budete uzimali lijek Alecensa, liječnik će provoditi krvne pretrage prije početka liječenja i zatim svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a nakon toga nešto rjeđe. Na taj će način provjeriti imate li jetrenih ili mišićnih tegoba tijekom liječenja lijekom Alecensa.

Drugi lijekovi i Alecensa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. Naime, Alecensa može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Alecensa.

Osobito je važno da obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- digoksin, lijek koji se koristi za liječenje srčanih tegoba
- dabigatraneteksilat, lijek koji se koristi za liječenje krvnih ugrušaka
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka ili za liječenje autoimunih bolesti (npr. reumatoidnog artritisa)
- nilotinib, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka
- lapatinib, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka dojke
- mitoksantron, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka ili autoimunih bolesti (npr. multiple skleroze)
- everolimus, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka ili sprječavanje imunološkog sustava tijela da odbaci presađen bubreg, srce ili jetru
- sirolimus, lijek koji se koristi za sprječavanje imunološkog sustava tijela da odbaci presađen bubreg, srce ili jetru
- topotekan, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka
- lijekovi koji se koriste za liječenje AIDS-a/HIV infekcije (npr. ritonavir, sakvinavir)
- lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija. To uključuje lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) i lijekove za liječenje nekih vrsta bakterijskih infekcija (antibiotike kao što je telitromicin)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
- lijekovi koji se koriste za zaustavljanje napadaja (antiepileptici kao što su fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital)
- lijekovi koji se koriste za liječenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin).
- nefazodon, lijek koji se koristi za liječenje depresije

Oralni kontraceptivi

Ako se liječite lijekom Alecensa dok uzimate oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi će možda biti manje učinkoviti.

Alecensa s hranom i pićem

Potreban je oprez ako pijete sok od grejpa ili jedete grejp ili goroku naranču dok se liječite lijekom Alecensa jer oni mogu promijeniti količinu lijeka Alecensa u tijelu.

Kontracepcija, trudnoća i dojenje – informacije za žene

Kontracepcija – informacije za žene

- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca po njegovu završetku. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašeg partnera. Ako se liječite lijekom Alecensa dok uzimate oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi će možda biti manje učinkoviti.

Trudnoća

- Nemojte uzimati lijek Alecensa ako ste trudni, jer on može naškoditi Vašem djetetu.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom ili unutar 3 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Dojenje

- Nemojte dojiti dok uzimate ovaj lijek. Naime, nije poznato može li Alecensa prijeći u majčino mlijeko i stoga bi mogla naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite posebno oprezni kada upravljate vozilom ili radite sa strojevima jer se dok uzimate lijek Alecensa mogu razviti problemi s vidom ili usporeni otkucaji srca ili nizak krvni tlak koji može dovesti do nesvjestice ili omaglice.

Alecensa sadrži laktozu

Alecensa sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite ili ne možete probaviti neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Alecensa sadrži natrij

Preporučena dnevna doza lijeka Alecensa (1200 mg) sadrži 48 mg natrija. Uzmite to u obzir ako ste na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako uzimati lijek Alecensa

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

- Preporučena doza je 4 kapsule (600 mg) dvaput na dan.
- To znači da ćete svaki dan uzeti ukupno 8 kapsula (1200 mg).
- Ponekad će Vam liječnik možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili posve obustaviti liječenje ako se osjećate loše.

Kako uzeti lijek

- Alecensa se uzima kroz usta. Svaku kapsulu progutajte cijelu. Kapsule nemojte otvarati niti rastapati.
- Lijek Alecensa morate uzimati s hranom.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Alecensa

Ako povratite nakon uzimanja doze lijeka Alecensa, nemojte uzeti dodatnu dozu, nego uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Alecensa nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Alecensa nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Alecensa

- Ako je do sljedeće doze preostalo više od 6 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 6 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Alecensa

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate lijek Alecensa dvaput na dan onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili posve obustaviti liječenje:

- žuta boja kože ili bjeloočnica, bol na desnoj strani trbuha, tamna mokraća, svrbež kože, manji osjećaj gladi nego inače, mučnina ili povraćanje, umor, pojačana sklonost krvarenju ili nastanku modrica (mogući znakovi jetrenih tegoba).

- novi znakovi ili pogoršanje postojećih znakova mišićnih tegoba, uključujući neobjašnjivu bol u mišićima ili bol u mišićima koja ne prolazi, osjetljivost na dodir ili slabost (mogući znakovi mišićnih tegoba).
- nesvjestica, omaglica i nizak krvni tlak (mogući znakovi usporenih otkucaja srca)
- novi znakovi ili pogoršanje postojećih znakova, uključujući otežano disanje, nedostatak zraka, produktivan ili suhi kašalj ili vrućicu – ti znakovi mogu biti slični onima koje uzrokuje rak pluća (mogući znakovi upale pluća - pneumonitisa). Alecensa može uzrokovati tešku ili po život opasnu upalu pluća tijekom liječenja.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- odstupanja u nalazima krvnih pretraga kojima se provjerava postoje li jetrene tegobe (visoke razine alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze i bilirubina)
- možda ćete osjećati umor, slabost ili nedostatak zraka zbog smanjenog broja crvenih krvnih stanica, poznatog pod nazivom anemija
- zamagljen vid, gubitak vida, crne točkice ili bijele mrljice u vidnom polju i dvoslike (tegobe s očima)
- povraćanje – ako povratite nakon uzimanja doze lijeka Alecensa, nemojte uzeti dodatnu dozu, nego uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme
- zatvor
- proljev
- mučnina
- osip
- osjetljivost na sunčevu svjetlost – nemojte se dulje vrijeme izlagati suncu dok uzimate lijek Alecensa i još 7 dana nakon prestanka liječenja; morate nanositi kremu za zaštitu od sunca i balzam za usne sa zaštitnim faktorom 50 ili više, kako biste pomogli spriječiti opekline od sunca
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu (edem)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- odstupanja u nalazima krvnih testova kojima se provjerava bubrežna funkcija (visoka razina kreatinina)
- odstupanja u nalazima krvnih testova kojima se utvrđuju jetrena bolest ili koštani poremećaji (visoka razina alkalne fosfataze)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Alecensa

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenoga na kutiji i blisteru ili boci iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je Alecensa zapakirana u blistere, čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Ako je Alecensa zapakirana u boce, čuvati u originalnom pakiranju i držati bocu čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Alecensa sadrži

- Djelatna tvar je alektinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinibklorida.
- Drugi sastojci su:
 - *Sadržaj kapsule:* laktoza hidrat (pogledajte odlomak 'Alecensa sadrži laktozu' u dijelu 2.), hidroksipropilceluloza, natrijev laurilsulfat (pogledajte odlomak 'Alecensa sadrži natrij' u dijelu 2.), magnezijev stearat i karmelozakalcij
 - *Ovojnica kapsule:* hipromeloza, karagenan, kalijev klorid, titanijev dioksid (E171), kukuruzni škrob i karnauba vosak
 - *Tinta za označavanje:* crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), boja indigo carmine aluminium lake (E132), karnauba vosak, bijeli šelak i glicerilmonooleat.

Kako Alecensa izgleda i sadržaj pakiranja

Alecensa tvrde kaspule su bijele kapsule s oznakom 'ALE' otisnutom crnom tintom na kapici kapsule i oznakom '150 mg' otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule.

Kapsule dolaze u blisterima, a dostupne su u pakiranjima koja sadrže 224 tvrde kapsule (4 pakiranja od 56 tvrdih kapsula). Kapsule su dostupne i u plastičnim bocama koje sadrže 240 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.