ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda zawiera 33,7 mg laktozy (jednowodnej) i 6 mg sodu (w postaci laurylosiarczanu sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała kapsułka twarda, o długości 19,2 mm, z czarnym nadrukiem „ALE” na wieczku i czarnym nadrukiem „150 mg” na drugiej części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie adjuwantowe po resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy (kryteria włączenia, patrz punkt 5.1).

Leczenie zaawansowanego NDRP

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP.

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa.

Dawkowanie
Zalecana dawka produktu leczniczego Alecensa wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobowa wynosi 1200 mg).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobowa wynosi 900 mg).

Czas trwania leczenia

Leczenie adjuwantowe po resekcji NDRP
Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno być prowadzone do czasu nawrotu choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przez 2 lata.

Leczenie zaawansowanego NDRP
Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Opóźnienie przyjęcia lub pominięcie dawki
W przypadku pominięcia planowej dawki produktu leczniczego Alecensa pacjent może ją przyjąć, o ile do momentu przyjęcia kolejnej dawki pozostało więcej niż 6 godzin. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie, aby uzupełnić pominiętą dawkę. W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki produktu leczniczego Alecensa pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawki
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może wymagać obniżenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub zakończenia leczenia produktem Alecensa. Dawkę produktu leczniczego Alecensa przyjmowanego dwa razy na dobę należy obniżać stopniowo po 150 mg w zależności od tolerancji leczenia. Leczenie produktem Alecensa powinno zostać trwale zakończone, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 300 mg dwa razy na dobę.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki przedstawiono w tabelach 1 i 2 poniżej.

Tabela 1 Schemat redukcji dawki.

Schemat redukcji dawki	Wielkość dawki
Dawka	600 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	450 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	300 mg dwa razy na dobę

Tabela 2 Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku określonych działań niepożądanych leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Stopień wg CTCAE	**Leczenie produktem leczniczym Alecensa**
ILD/zapalenie płuc o dowolnym stopniu ciężkości	Natychmiast przerwać i trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Alecensa, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn ILD/zapalenia płuc.
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT > 5-krotne GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ 2-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego ≤ 3-krotne

Stopień wg CTCAE	**Leczenie produktem leczniczym Alecensa**
	GGN, a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 1).
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT > 3-krotne GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 2-krotnie od GGN z niewystępującą cholestazą i hemolizą	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Alecensa.
Bradykardia[a] stopnia 2. lub 3. (objawowa, może być ciężka i istotna medycznie, wskazana interwencja medyczna)	Tymczasowo wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min. Ocenić równocześnie przyjmowane produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Jeśli zostanie zidentyfikowany równocześnie podawany produkt leczniczy wywołujący bradykardię, którego stosowanie zostanie przerwane lub dawka zostanie dostosowana, należy wznowić leczenie z użyciem dotychczasowej dawki do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min. Jeśli nie zostanie zidentyfikowany równocześnie podawany produkt leczniczy wywołujący bradykardię, jego stosowanie nie zostanie przerwane lub jego dawka nie zostanie dostosowana, należy wznowić leczenie z użyciem zmniejszonej dawki (patrz tabela 1) do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min.
Bradykardia[a] stopnia 4. (powikłania zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja)	Trwale zakończyć leczenie, jeśli nie zidentyfikowano równocześnie przyjmowanego produktu leczniczego odpowiedzialnego za wystąpienie działania niepożądanego. W przypadku zidentyfikowania równocześnie podawanego produktu leczniczego wywołującego bradykardię, którego stosowanie zostanie przerwane lub dawka zostanie dostosowana, wznowić leczenie z użyciem obniżonej dawki (patrz tabela 1) do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min i prowadzić częste monitorowanie zależnie od wskazań klinicznych. W przypadku nawrotu objawów trwale zakończyć leczenie.

Stopień wg CTCAE	**Leczenie produktem leczniczym Alecensa**
Zwiększenie aktywności CK > 5-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub CK < 2,5-krotności GGN, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą dawkę.
Zwiększenie aktywności CK > 10-krotności GGN lub drugi przypadek podwyższenia aktywności CK > 5-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub CK < 2,5-krotności GGN, a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 1).
Niedokrwistość hemolityczna ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl (stopnia ≥ 2.)	Tymczasowo wstrzymać leczenie do ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 1).
Ciężka hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów we krwi od 501 do 1 000 mg/dl lub od 5,71 do 11,4 mmol/l) LUB Zagrażająca życiu hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów we krwi powyżej 1 000 mg/dl lub powyżej 11,4 mmol/l)	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania poprawy do co najmniej umiarkowanej hipertriglicerydemii (tj. do czasu, gdy stężenie triglicerydów we krwi będzie wynosić ≤ 500 mg/dl lub ≤ 5,7 mmol/l). Leczenie produktem leczniczym Alecensa można wznowić w tej samej dawce.

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; CK = kinaza fosfokreatynowa; CTCAE = wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang.NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events); ILD = śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease); GGN = górna granica normy

[a] Częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnym (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobowa wynosi 900 mg) (patrz punkt 5.2). U wszystkich pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się odpowiednie monitorowanie (np. parametrów czynności wątroby), patrz punkt 4.4.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Alecensa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Jednakże, jako że eliminacja alektynibu przez nerki jest znikoma, nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Alecensa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie wskazują, aby wymagane było dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów w wieku powyżej 80 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alecensa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Skrajnie duża masa ciała (> 130 kg)
Chociaż symulacje dotyczące farmakokinetyki produktu leczniczego Alecensa nie wskazują na małą ekspozycję na lek u pacjentów ze skrajnie dużą masą ciała (tj. > 130 kg), alektynib ulega intensywnej dystrybucji, a w badaniach klinicznych z alektynibem uczestniczyli pacjenci z masą ciała mieszczącą się w przedziale od 36,9 do 123 kg. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z masą ciała powyżej 130 kg.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Alecensa jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki twarde należy połykać w całości. Nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać ich zawartości. Kapsułki muszą być przyjmowane podczas posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alektynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc
W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Alecensa należy natychmiast wstrzymać u pacjentów z rozpoznaną śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc oraz przerwać na stałe, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność
W trakcie rejestracyjnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, u pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przekraczające 5-krotność GGN (górna granica normy), a także zwiększenie stężenia bilirubiny do poziomu przekraczającego ponad 3-krotnie GGN (patrz punkt 4.8). Większość tych zdarzeń miała miejsce w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących produktu Alecensa zgłoszono, że u trzech pacjentów, u których miało miejsce zwiększenie aktywności AspAT/AlAT 3.-4. stopnia, wystąpiło polekowe uszkodzenie wątroby. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające lub równe 3-krotności GGN i stężenie bilirubiny całkowitej większe lub równe 2-krotności GGN, przy prawidłowym poziomie fosfatazy zasadowej, wystąpiło u jednego pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Alecensa w ramach badań klinicznych.

Czynność wątroby należy monitorować, oznaczając między innymi aktywność AlAT i AspAT, a także stężenie bilirubiny całkowitej, w punkcie początkowym, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie, monitorowanie czynności wątroby powinno odbywać się okresowo, jako że zdarzenia mogą występować nawet po ponad 3 miesiącach. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny. W zależności od stopnia nasilenia niepożądanego działania leku, leczenie produktem Alecensa należy wstrzymać, a następnie wznowić w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać zgodnie z opisem zamieszczonym w tabeli 2 (patrz punkt 4.2).

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)
W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa u pacjentów zgłaszano ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia (patrz punkt 4.8).

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa występował wzrost aktywności CK, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności CK ≥ 3. stopnia wynosiła 15 dni w badaniach klinicznych (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. Poziom CK powinien być mierzony co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi u pacjentów zgłaszających objawy. W zależności od stopnia podwyższenia aktywności CK, należy wstrzymać leczenie produktem Alecensa, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą lub zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2).

Bradykardia
Podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa może wystąpić objawowa bradykardia (patrz punkt 4.8). Częstość akcji serca i ciśnienie krwi należy monitorować w oparciu o wskazania kliniczne. W przypadku wystąpienia bezobjawowej bradykardii nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjenta wystąpi objawowa bradykardia lub zdarzenia zagrażające życiu, należy ocenić stosowane równocześnie produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym, a leczenie produktem Alecensa powinno zostać dostosowane zgodnie z opisem w tabeli 2 (patrz punkty 4.2 i 4.5 „Substraty glikoproteiny P oraz białka BCRP").

Niedokrwistość hemolityczna
Podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.8). Jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl i podejrzewa się występowanie niedokrwistości hemolitycznej, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alecensa i wykonać odpowiednie badania laboratoryjne. Jeśli potwierdzi się występowanie niedokrwistości hemolitycznej, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce po ustąpieniu objawów opisanych w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).

Ciężka hipertriglicerydemia
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa zgłaszano przypadki hipertriglicerydemii, w tym przypadki o ciężkim przebiegu związane z zagrażającym życiu ostrym zapaleniem trzustki (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w jego trakcie należy monitorować stężenie triglicerydów we krwi. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na ostre zapalenie trzustki, zwłaszcza pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zapalenia trzustki. W razie wystąpienia ostrego epizodu zapalenia trzustki należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alecensa do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu hipertriglicerydemia, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Alecensa i ocenić czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki; przed wznowieniem leczenia produktem leczniczym Alecensa należy rozważyć możliwe do leczenia czynniki ryzyka i regularnie kontrolować stężenie triglicerydów we krwi (patrz punkt 4.2).

Perforacja przewodu pokarmowego
Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka (np. z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, przerzutami do przewodu pokarmowego, jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego stwarzającego rozpoznane ryzyko perforacji przewodu pokarmowego) leczonych alektynibem. Należy rozważyć zakończenie podawania produktu leczniczego Alecensa pacjentom, u których wystąpi perforacja przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach perforacji przewodu pokarmowego i doradzić szybką konsultację z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Nadwrażliwość na światło
Podczas podawania produktu leczniczego Alecensa obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło słoneczne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o konieczności unikania długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne w okresie stosowania produktu leczniczego Alecensa, a także przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia. Pacjenci powinni również stosować krem przeciwsłoneczny z filtrem o szerokim spektrum ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym A (UVA)/B (UVB), a także balsam do ust (ang. sun protection factor, SPF $\geq$ 50) w celu zapobieżenia potencjalnemu wystąpieniu oparzeń słonecznych.

Działanie toksyczne na zarodek i płód
Produkt leczniczy Alecensa może powodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Pacjentki, które są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa (patrz punkty 4.5, 4.6 i 5.3). Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Nietolerancja laktozy
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinni go stosować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu
Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu na dawkę dobową (1200 mg), co odpowiada 2,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na alektynib
Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że CYP3A4 jest głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie zarówno alektynibu jak i jego podstawowego czynnego metabolitu M4, a CYP3A odpowiada za 40–50% całkowitego metabolizmu wątrobowego. W warunkach *in vitro* metabolit M4 wykazuje zbliżoną moc działania i aktywność w odniesieniu do ALK.

Induktory enzymu CYP3A
Równoczesne podawanie raz na dobę doustnych dawek wielokrotnych 600 mg ryfampicyny, silnego induktora enzymu CYP3A, z pojedynczą dawką doustną 600 mg alektynibu spowodowało zmniejszenie C_{max} i AUC_{inf} alektynibu odpowiednio o 51% i 73% oraz zwiększenie C_{max} i AUC_{inf} M4 odpowiednio 2,20 i 1,79 razy. Wpływ na łączną ekspozycję na alektynib i metabolit M4 był niewielki, powodując zmniejszenie C_{max} i AUC_{inf} odpowiednio o 4% i 18%. Biorąc pod uwagę wpływ na łączną ekspozycję na alektynib i metabolit M4, nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Alecensa z induktorami enzymu CYP3A. Zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie silne induktory CYP3A (w tym między innymi karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, ryfabutin, ryfampicynę i ziele dziurawca (Hypericum perforatum)).

Inhibitory enzymu CYP3A
Równoczesne podawanie dwa razy na dobę doustnych dawek wielokrotnych 400 mg posakonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A, z pojedynczą dawką doustną 300 mg alektynibu spowodowało zwiększenie ekspozycji na alektynib C_{max} i AUC_{inf} wzrosły odpowiednio 1,18 i 1,75 razy oraz ograniczyło C_{max} i AUC_{inf} metabolitu M4 odpowiednio o 71% i 25%. Wpływ na łączną ekspozycję na alektynib i metabolit M4 był niewielki, powodując zmniejszenie C_{max} o 7% i zwiększenie AUC_{inf} 1,36-razy. Biorąc pod uwagę wpływ na łączną ekspozycję na alektynib i metabolit M4, nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Alecensa z inhibitorami enzymu CYP3A. Zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (w tym między innymi rytonawir, sakwinawir, telitromycynę, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, nefazodon, grejpfruty lub gorzkie pomarańcze).

Produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej
Wielokrotne dawki esomeprazolu, inhibitora pompy protonowej podawanego w dawce 40 mg raz na dobę nie wykazywały klinicznie istotnego wpływu na łączną ekspozycję na alektynib oraz metabolit M4. Z tego powodu podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Alecensa z inhibitorami pompy protonowej i innymi produktami leczniczymi zwiększającymi pH treści żołądkowej (np. antagonistami receptora H2 lub lekami zobojętniającymi sok żołądkowy) nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Wpływ białek transportujących na dyspozycję alektynibu
Metabolit M4 jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Jako że alektynib hamuje aktywność P-gp, nie oczekuje się, aby równoczesne podawanie z inhibitorami P-gp miało istotny wpływ na ekspozycję na metabolit M4.

Wpływ alektynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP
W warunkach *in vitro*, alektynib oraz metabolit M4 wykazują słabą aktywność hamującą zależną od czasu w odniesieniu do enzymu CYP3A4, alektynib wykazuje słabą zdolność do indukcji aktywności enzymów CYP3A4 i CYP2B6 w stężeniach klinicznych.

Wielokrotne podanie dawek 600 mg alektynibu nie miało wpływu na ekspozycję na midazolam (2 mg), czuły substrat enzymu CYP3A. Z tego powodu w przypadku podawanych równocześnie substratów CYP3A nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka indukcji innych enzymów regulowanych przez CYP2B6 i PXR (receptor pregnanu X), poza wpływem na CYP3A4. Skuteczność jednocześnie przyjmowanych doustnych środków antykoncepcyjnych może być ograniczona.

Substraty glikoproteiny P
W warunkach *in vitro* alektynib i jego główny aktywny metabolit M4 są inhibitorami nośnika wypływu P-gp. Z tego powodu alektynib i metabolit M4 mogą potencjalnie zwiększać stężenie w osoczu podawanych równocześnie substratów P-gp. Podczas równoczesnego podawania produktu Alecensa z substratami P-gp (np. digoksyną, eteksylanem dabigatranu, topotekanem, syrolimusem, ewerolimusem, nilotynibem i lapatynibem) zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania.

Substraty białka oporności na raka piersi (BCRP)
W warunkach *in vitro* alektynib i metabolit M4 są inhibitorami nośnika wypływu białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Z tego powodu alektynib i metabolit M4 mogą potencjalnie zwiększać stężenie w osoczu podawanych równocześnie substratów BCRP. Podczas równoczesnego podawania produktu Alecensa z substratami BCRP (np. metotreksatem, mitoksantronem, topotekanem i lapatynibem) zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Alecensa (patrz punkt 4.4).

Antykoncepcja u kobiet
Pacjentki, które są w wieku rozrodczym i przyjmują produkt leczniczy Alecensa, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Antykoncepcja u mężczyzn
Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa (patrz punkt 4.4).

Ciąża
Nie ma danych dotyczących stosowania alektynibu przez kobiety w ciąży lub dane te są ograniczone. Ze względu na swój mechanizm działania alektynib może powodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).

Pacjentki, które zajdą w ciążę w trakcie leczenia lub w okresie 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa, muszą skontaktować się z lekarzem i muszą zostać poinformowane o możliwości uszkodzenia płodu.

Pacjenci płci męskiej, których partnerki zajdą w ciążę podczas leczenia mężczyzny produktem leczniczym Alecensa lub w okresie 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa, muszą skontaktować się z lekarzem, a ich partnerki powinny zasięgnąć porady lekarskiej z powodu możliwości uszkodzenia płodu związanego z potencjalnym działaniem aneugenicznym produktu leczniczego (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy alektynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Matki należy poinformować o konieczności powstrzymania się od karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa.

Płodność
Nie przeprowadzono żadnych badań na zwierzętach w celu oceny wpływu alektynibu na płodność. W ogólnych badaniach toksykologicznych nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w odniesieniu do męskich i żeńskich narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Alecensa ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn ze względu na możliwość wystąpienia u pacjentów objawowej bradykardii (np. omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia) lub zaburzeń widzenia podczas przyjmowania produktu leczniczego Alecensa (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane niżej dotyczą ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa u 533 chorych na ALK-dodatniego resekcyjnego lub zaawansowanego NDRP. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę w rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego NDRP (BO40336, ALINA) lub leczenia zaawansowanego NDRP (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673). Więcej informacji o uczestnikach badań klinicznych, patrz punkt 5.1.

W badaniu BO40336 (ALINA; N = 128) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 23,9 miesiąca. W badaniu BO28984 (ALEX; N = 152) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 28,1 miesięcy. W badaniach klinicznych fazy II (NP28761, NP28673; N = 253) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 11,2 miesięcy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. ADR) (≥ 20%) były zaparcia, ból mięśni, obrzęk, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności AspAT, niedokrwistość, wysypka i zwiększenie aktywności AlAT.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Alecensa w badaniach klinicznych (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Działania niepożądane wymienione w tabeli 3 przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów, przyporządkowując je do następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) lub bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej klasy narządów i układów działania

niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania i nasileniem. W obrębie każdej kategorii częstości występowania i ciężkości działania niepożądane są wymienione w kolejności malejącego nasilenia.

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Alecensa (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N = 533)

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane (MedDRA)	**Alecensa** **N = 533**	
	Kategoria częstości występowania (wszystkie stopnie)	**Kategoria częstości występowania (stopnie 3. i 4.)**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość[1)]	Bardzo często	Często
Niedokrwistość hemolityczna[2)]	Często	-*
Zaburzenia układu nerwowego		
Zaburzenia smaku[3)]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia oka		
Zaburzenia widzenia[4)]	Często	-*
Zaburzenia serca		
Bradykardia[5)]	Bardzo często	-*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej[6)]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie stężenia bilirubiny[7)]	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Bardzo często	Niezbyt często
Polekowe uszkodzenie wątroby[8)]	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka[9)]	Bardzo często	Często
Nadwrażliwość na światło	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni[10)]	Bardzo często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często	Niezbyt często**
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Niezbyt często**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Obrzęk[11)]	Bardzo często	Niezbyt często
Badania		
Zwiększenie masy ciała	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipertriglicerydemia[12)]	Często	Często
Hiperurykemia[13)]	Często	-*

*Nie obserwowano przypadków działań niepożądanych stopnia 3.-4.

**W tym jedno zdarzenie 5. stopnia (obserwowane w leczeniu zaawansowanego NDRP).

1) obejmuje przypadki niedokrwistości, obniżenia poziomu hemoglobiny oraz niedokrwistości normocytowej normochromicznej.

[2)] przypadki zgłoszone w badaniu BO40336 (N = 128).
[3)] obejmuje przypadki zaburzeń w odczuwaniu bodźców smakowych, obniżonej wrażliwości i zdolności rozpoznawania smaków oraz zaburzeń smaku.
[4)] obejmuje przypadki niewyraźnego widzenia, zaburzenia widzenia, mętów w ciele szklistym, obniżonej ostrości wzroku, astenopii, podwójnego widzenia, światłowstrętu oraz fotopsji.
[5)] obejmuje przypadki bradykardii i bradykardii zatokowej.
[6)] obejmuje przypadki zapalenia jamy ustnej i owrzodzenia jamy ustnej.
[7)] obejmuje przypadki zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemii, zwiększenia stężenia bilirubiny sprzężonej oraz zwiększenia stężenia bilirubiny niesprzężonej we krwi.
[8)] obejmuje polekowe uszkodzenie wątroby według MedDRA zaobserwowane u dwóch pacjentów oraz przypadek zwiększenia aktywności AspAT i AlAT 4. stopnia zaobserwowany u jednego pacjenta, u którego wystąpiło udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby potwierdzone biopsją wątroby.
[9)] obejmuje przypadki wysypki, wysypki grudkowo-plamistej, zapalenia skóry, trądzikowego zapalenia skóry, rumienia, wysypki grudkowej, wysypki świądowej, wysypki plamistej, wysypki złuszczającej i wysypki rumieniowej.
[10)] obejmuje przypadki bólu mięśni, bólu mięśni szkieletowych oraz ból stawów.
[11)] obejmuje przypadki obrzęku obwodowego, obrzęku, obrzęku uogólnionego, obrzęku powiek, obrzęku okołooczodołowego, obrzęku twarzy, obrzęku umiejscowionego, opuchlizny obwodowej, opuchnięcia twarzy, opuchnięcia warg, opuchnięcia stawów i opuchnięcia powiek.
[12)] obejmuje przypadki hipertriglicerydemii i zwiększenia stężenia triglicerydów we krwi.
[13)] obejmuje przypadki hiperurykemii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych leku

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc
W badaniach klinicznych u 1,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa występowała śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc; 0,4% tych przypadków miało nasilenie stopnia 3., a zakończenie leczenia z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc dotyczyło 1,1% pacjentów, u 0,4% pacjentów zdarzenie to doprowadziło do konieczności modyfikacji dawki. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. nie były obserwowane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa, natomiast były obserwowane u 2,0% pacjentów otrzymujących kryzotynib. Nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc zakończonej zgonem w żadnym z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Hepatotoksyczność
W badaniach klinicznych u trzech pacjentów występowało udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby (w tym u dwóch pacjentów ze zgłoszonym terminem polekowego uszkodzenia wątroby i u jednego pacjenta ze zgłoszonym zwiększeniem aktywności AspAT i AlAT stopnia 4., u którego polekowe uszkodzenie wątroby zostało udokumentowane w biopsji wątroby). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności AspAT oraz AlAT (odpowiednio u 23,6% i 20,5%). Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia ≥ 3. zaobserwowano odpowiednio u 3,0% i 3,2% pacjentów. Zasadniczo zdarzenia występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle miały charakter przemijający i ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia produktem leczniczym Alecensa (odpowiednio u 2,3% i 3,6% pacjentów) lub po obniżeniu dawki (odpowiednio u 1,7% i 1,5% pacjentów). W przypadku 1,3% i 1,5% pacjentów zwiększenie aktywności odpowiednio AspAT i AlAT doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. było obserwowane odpowiednio u 4,6% i 5,3% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z odpowiednio 16,6% i 10,6% pacjentów otrzymujących kryzotynib w badaniu klinicznym III fazy BO28984.

Zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia stężenia bilirubiny zaobserwowano u 25,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w badaniach klinicznych. Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia ≥ 3. zaobserwowano u 3,9% pacjentów. Zdarzenia zasadniczo występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle były przemijające i większość z nich ustępowała po modyfikacji dawki. U 8,3% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do modyfikacji dawki, a u 2,1% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny

doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z brakiem takich zdarzeń wśród pacjentów otrzymujących kryzotynib.

Równoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do wartości większej lub równej trzykrotności GGN i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej do wartości większej lub równej dwukrotności GGN przy prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej wystąpiło u jednego pacjenta (0,2%) leczonego produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych.

U pacjentów należy monitorować czynność wątroby, wykonując między innymi oznaczenia AlAT, AspAT oraz bilirubiny całkowitej, zgodnie z opisem w punkcie 4.4. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy postępować zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

Bradykardia
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano przypadki bradykardii (11,3%) stopnia 1. i 2. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3. W przypadku 102 spośród 521 pacjentów (19,6%) leczonych produktem leczniczym Alecensa, u których dostępne były wyniki seryjnych zapisów EKG, częstość akcji serca po podaniu dawki uległa obniżeniu poniżej 50 uderzeń na minutę. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 u 12,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa częstość akcji serca po podaniu dawki wyniosła mniej niż 50 uderzeń na minutę w porównaniu z 17,6% pacjentów leczonych kryzotynibem. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punktach 4.2 i 4.4. Żaden przypadek bradykardii nie spowodował zakończenia leczenia produktem Alecensa.

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności CK
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano przypadki bólu mięśni (35,3%) w postaci bólu mięśni (24,2%), bólu stawów (16,3%) i bólu mięśniowo-szkieletowego (0,8%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a u pięciu pacjentów (0,9%) wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Alecensa w związku z tymi zdarzeniami niepożądanymi była konieczna w przypadku dziewięciu pacjentów (1,7%); nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu wystąpienia zdarzeń bólu mięśni. W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 56,2% z grupy 491 pacjentów, dla których dostępne były dane laboratoryjne dotyczące CK. Częstość występowania zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 5,5%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 15 dni w badaniach. Zmiana dawki leku ze względu na zwiększenie aktywności CK miała miejsce u 5,4% pacjentów; nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu zwiększenia aktywności CK. W badaniu klinicznym BO28984 zgłaszano silne bóle mięśni u jednego pacjenta (0,7%) w ramieniu z alektynibem oraz u dwóch pacjentów (1,3%) w ramieniu z kryzotynibem. Zwiększenie aktywności CK stopnia 3. lub wyższego było zgłaszane u 3,3% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa i 4,6% pacjentów otrzymujących kryzotynib.

Niedokrwistość hemolityczna
Niedokrwistość hemolityczną obserwowano u 3,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w warunkach badania klinicznego. Przypadki te miały nasilenie stopnia 1. lub 2. (inne niż ciężkie) i nie doprowadziły do zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Hipertriglicerydemia
W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa obserwowano hipertriglicerydemię. W badaniach klinicznych większość zdarzeń miała stopień 1. lub 2.; zdarzenia wszystkich stopni zgłoszono u 4,3% pacjentów, a zdarzenia stopnia ≥ 3. zgłoszono u 1,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń hipertriglicerydemii stopnia ≥ 3. wynosiła 263 dni (zakres: od 106 do 1001 dni). Modyfikacje dawek (w tym przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki) z powodu

hipertriglicerydemii wystąpiły u 0,9% pacjentów, a u 0,2% pacjentów hipertriglicerydemia doprowadziła do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa.

Zaburzenia układu pokarmowego
Do najczęściej występujących działań związanych z układem pokarmowym należały: zaparcia (39,6%), biegunka (18,8%), nudności (17,6%) i wymioty (12,4%). Większość tych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia stopnia 3. obserwowano w przypadku biegunki (1,1%), nudności (0,4%), zaparć (0,4%) i wymiotów (0,2%). Zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia lekiem Alecensa. Mediana czasu do wystąpienia zaparć, nudności, biegunki i (lub) wymiotów w badaniach klinicznych wynosiła 21 dni. Częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się po pierwszym miesiącu leczenia. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 nudności i zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u jednego pacjenta (0,7%), natomiast biegunka wystąpiła u 2 pacjentów (1,3%) z grupy otrzymującej alektynib; częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki stopnia 3. i 4. w grupie kryzotynibu wyniosła odpowiednio 3,3%, 3,3% i 2,0%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku pacjentów, u których doszło do przedawkowania, należy prowadzić uważne monitorowanie i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Nie istnieje swoiste antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Alecensa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych; kod ATC: L01ED03.

Mechanizm działania

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET (ang. *Rearranged During Transfection*). W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) i PI3K/AKT (ang. *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B*), oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotynib. W warunkach *in vitro* główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK.

Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem P-gp ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie adjuwantowe po resekcji ALK-dodatniego NDRP

Skuteczność produktu leczniczego Alecensa w leczeniu adjuwantowym pacjentów z ALK-dodatnim NDRP po całkowitej resekcji guza ustalono w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy o zasięgu globalnym (BO40336; ALINA). U pacjentów kwalifikujących się do badania musiał występować NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) – stadium IIIA według klasyfikacji opracowanej przez Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) Staging System, edycja 7, przy czym chorobę ALK-dodatnią stwierdzano na podstawie wykonywanego lokalnie testu na obecność ekspresji białka ALK posiadającego znak CE lub badano centralnie na obecność ekspresji białka ALK metodą immunohistochemiczną za pomocą zestawu Ventana ALK (D5F3).

Poniższe kryteria włączenia określają pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy kwalifikują się do wskazania terapeutycznego i odzwierciedlają populację pacjentów z NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) - IIIA zgodnie z kryteriami klasyfikacji UICC/AJCC edycja 7:

Wielkość guza ≥ 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości, z cechą N1 lub N2; lub guzy inwazyjne struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przełykowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie otrzewnowe, śródpiersie, serce, duże naczynia krwionośne, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy); lub guzy, które obejmują oskrzela główne w odległości < 2 cm od ostrogi tchawicy ale bez jej zajęcia; lub nowotwory z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc; lub nowotwory z oddzielnym guzem lub guzami nowotworowymi w tym samym płacie lub innym płacie po tej samej stronie co nowotwór pierwotny.

W badaniu nie uczestniczyli pacjenci z cechą N2 z guzami zajmującymi również śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy lub z oddzielnym guzem lub guzami nowotworowymi w innym płacie po tej samej stronie.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do grupy leczonej produktem leczniczym Alecensa lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny po uprzedniej resekcji guza. Randomizację poddano stratyfikacji na podstawie rasy (żółta lub inna niż żółta) i stadium choroby (IB, II i IIIA). Produkt leczniczy Alecensa podawano w zalecanej dawce doustnej wynoszącej 600 mg dwa razy na dobę łącznie przez 2 lata lub do czasu nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Chemioterapię opartą na pochodnych platyny podawano dożylnie przez 4 cykle, z których każdy trwał 21 dni, według jednego z następujących schematów:

Cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc. w dniu 1. + winorelbina w dawce 25 mg/m^2 pc. w dniach 1. i 8.
Cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc. w dniu 1. + gemcytabina w dawce 1250 mg/m^2 pc. w dniach 1. i 8.
Cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc. w dniu 1. + pemetreksed w dawce 500 mg/m^2 pc. w dniu 1.

W przypadku nietolerancji schematu opartego na cisplatynie, zamiast cisplatyny podawano karboplatynę w powyższych kombinacjach w dawce pola pod krzywą dla wolnej karboplatyny w osoczu (AUC), wynoszącej 5 mg/ml/min lub 6 mg/ml/min.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease-free survival, DFS) w ocenie badacza. Czas DFS definiowano jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby, nowego pierwotnego NDRP lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Drugorzędowymi i eksploracyjnymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) i czas do nawrotu choroby w OUN lub do zgonu (OUN-DFS).

Do badania włączono 257 pacjentów: 130 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej produktem leczniczym Alecensa, a 127 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy

otrzymującej chemioterapię. Ogółem mediana wieku wyniosła 56 lat (zakres: 26 do 87), a 24% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat; 52% pacjentów stanowiły kobiety, 56% pacjentów było rasy żółtej, 60% nigdy nie paliło papierosów, u 53% pacjentów stan sprawności według ECOG wyniósł 0, u 10% pacjentów było w stadium IB, 36% - w stadium II, a 54% - w stadium IIIA.

Badanie ALINA wykazało statystycznie istotną poprawę DFS u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię w populacji pacjentów z chorobą w stadium II-IIIA i w stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA (populacja ITT). Dane dotyczące OS nie były końcowe w chwili przeprowadzania analizy DFS, przy czym łącznie zgłoszono 2,3% zgonów. Mediana czasu trwania obserwacji w celu obserwacji przeżycia wyniosła 27,8 miesiąca w grupie otrzymującej produkt leczniczy Alecensa i 28,4 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię.

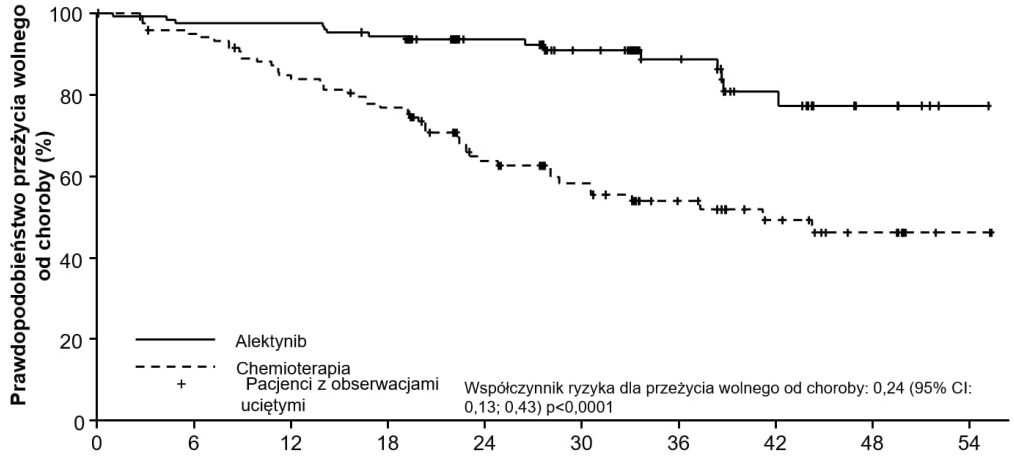
Wyniki skuteczności w odniesieniu do DFS podsumowano w Tabeli 4 i na Rycinie 1.

Tabela 4 Wyniki dotyczące DFS w ocenie badacza w badaniu ALINA

Parametr skuteczności	**Stadium II-IIIA**		**Populacja ITT**	
	Alecensa n = 116	**Chemioterapia n = 115**	**Alecensa n = 130**	**Chemioterapia n = 127**
Liczba zdarzeń DFS (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Mediana DFS, miesiące (95% CI)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8, NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28,5, NE)
Stratyfikowany HR (95% CI)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
Wartość p (logarytmiczny test rang)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = przeżycie wolne od choroby; ITT = populacja zgodna z intencją leczenia; CI = przedział ufności; NE = niemożliwy do oszacowania; HR = współczynnik ryzyka *Poddany stratyfikacji z uwzględnieniem rasy w stadium choroby II-IIIA, poddany stratyfikacji z uwzględnieniem rasy i stadium choroby w stadium IB-IIIA.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca DFS w ocenie badacza w populacji ITT



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

Alektynib	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
Chemioterapia	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

Leczenie zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alecensa oceniano w ogólnoświatowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (BO28984, ALEX) z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Przed randomizacją do badania wymagano, by próbki tkanek pobrane od wszystkich pacjentów zostały centralnie zbadane na obecność ekspresji białka ALK metodą immunohistochemiczną za pomocą zestawu Ventana anti-ALK (D5F3).

Do tego badania III fazy włączono w sumie 303 pacjentów, z czego 151 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kryzotynib, a 152 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej doustnie produkt Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę.

Czynnikami stratyfikacji dla losowego przydziału do grup był stan sprawności wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0/1 w por. z 2), rasa (żółta w porównaniu z inną niż żółta) oraz przerzuty do OUN na początku badania (tak lub nie). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było wykazanie przewagi produktu leczniczego Alecensa nad kryzotynibem na podstawie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dokonywanej przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupie otrzymującej produkt Alecensa to: mediana wieku 58 lat (54 lata w przypadku kryzotynibu), 55% kobiet (58% w grupie kryzotynibu), 55% pacjentów rasy innej niż żółta (54% w grupie kryzotynibu), 61% pacjentów niepalących tytoniu w wywiadzie (65% w grupie kryzotynibu), 93% pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG (93% w grupie kryzotynibu), 97% z chorobą w stadium IV (96% w grupie kryzotynibu), u 90% nowotwór sklasyfikowano jako rak gruczołowy (94% w grupie kryzotynibu), u 40% pacjentów występowały przerzuty do OUN na początku badania (38% w grupie kryzotynibu), a 17% pacjentów otrzymało wcześniej naświetlanie OUN (14% w grupie kryzotynibu).

Badanie osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy w pierwszej analizie, wykazując statystycznie znamienną poprawę PFS w ocenie badacza. Dane dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 5., a na Rycinie 2. przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS ocenianego przez badacza. Dodatkowo na Rycinie 3. przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z końcowej analizy OS.

Tabela 5 Zestawienie wyników dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu BO28984 (ALEX)

	Kryzotynib n = 151	**Alecensa n = 152**
Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące) ‡	23,3 (zakres 0,3 – 123,5)	53,5 (zakres 0,5 – 126,8)
Pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności		
PFS (badacz) † Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%) Mediana (miesiące) [95% CI]	102 (68%) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41%) NE [17,7; NE]
HR [95% CI] Wartość p, test logarytmiczny rang, stratyfikowany	0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001	
Drugorzędowe parametry oceny skuteczności		
PFS (IRC)* , † Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%) Mediana (miesiące) [95% CI]	92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41%) 25,7 [19,9; NE]
HR [95% CI] Wartość p, test logarytmiczny rang, stratyfikowany	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Czas do progresji do OUN (IRC)*, **, † Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR związany z przyczyną [95% CI] Wartość p, test logarytmiczny rang, stratyfikowany	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001	
12-miesięczna skumulowana częstość występowania progresji do OUN (IRC) [95% CI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (badacz)*, ***, † Pacjenci z odpowiedzią n (%) [95% CI]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Przeżycie całkowite*, ‡ Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%) Mediana (miesiące) [95% CI]	73 (48,3%) 54,2 [34,6; 75,6]	76 (50,0%) 81,1 [62,3; NE]
HR [95% CI]	0,78 [0,56; 1,08]	
Czas trwania odpowiedzi (badacz)‡ Mediana (miesiące)	n = 115 11,1	n = 126 42,3

	Kryzotynib n = 151	**Alecensa n = 152**
[95% CI]	[7,9; 13,0]	[31,3; 51,3]
ORR ze strony OUN u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do OUN na początku badania†	n = 22	n = 21
Pacjenci z odpowiedzią ze strony OUN n (%)	11 (50,0%)	17 (81,0%)
[95% CI]	[28,2; 71,8]	[58,1; 94,6]
CR ze strony OUN n (%)	1 (5%)	8 (38%)
DOR ze strony OUN, mediana (miesiące)	5,5	17,3
[95% CI]	[2,1; 17,3]	[14,8; NE]
ORR ze strony OUN u pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do OUN na początku badania (IRC) †	n = 58	n = 64
Pacjenci z odpowiedzią ze strony OUN n (%)	15 (25,9%)	38 (59,4%)
[95% CI]	[15,3; 39,0]	[46,4; 71,5]
CR ze strony OUN n (%)	5 (9%)	29 (45%)
DOR ze strony OUN, mediana (miesiące)	3,7	NE
[95% CI]	[3,2; 6,8]	[17,3; NE]

* Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe w hierarchicznym porządku badania

** Analiza konkurującego ryzyka progresji do OUN, progresji ogólnoustrojowej i zgonu jako zdarzeń konkurujących

*** CR wystąpiła u 2 pacjentów z grupy kryzotynibu i 6 pacjentów z grupy alektynibu

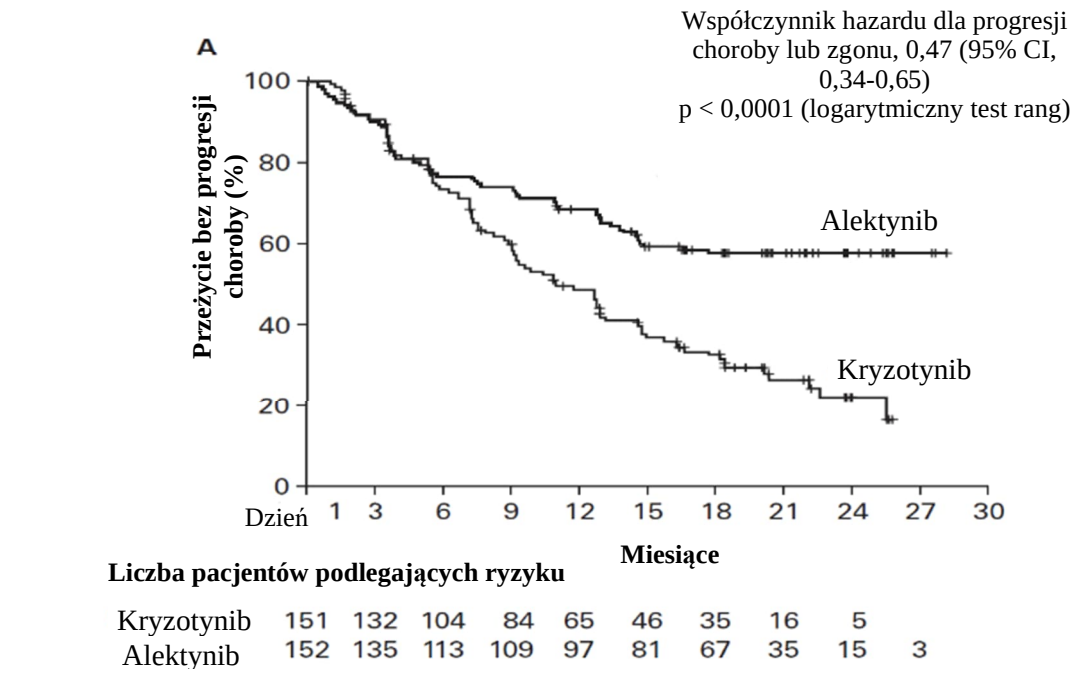
† Dane z pierwszej analizy

‡ Dane z końcowej analizy OS, która została przeprowadzona po wystąpieniu 149 zgonów.

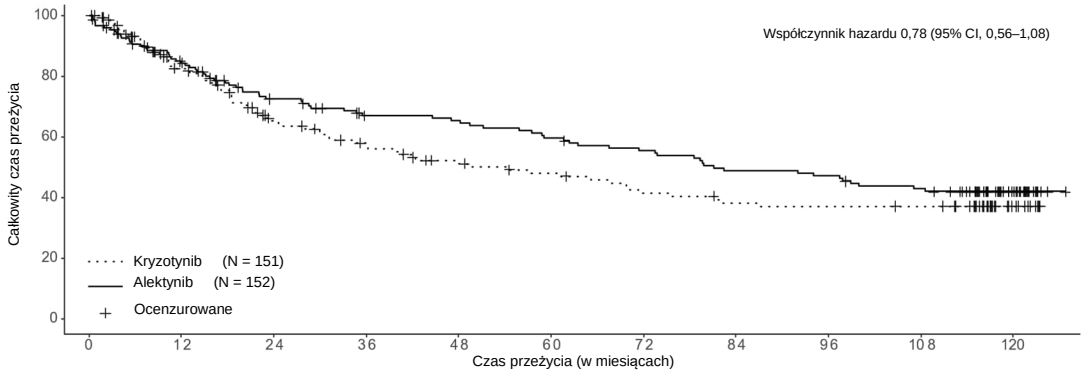
CI = przedział ufności (ang. confidence interval); OUN = ośrodkowy układ nerwowy; CR = odpowiedź całkowita (ang. complete response); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); HR = współczynnik hazardu (ang. hazard ratio); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee); NE = brak możliwości oszacowania (ang. not estimable); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); PFS = przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)

Korzyść dotycząca PFS była spójna u pacjentów z przerzutami do OUN na początku badania (HR = 0,40, 95% CI: 0,25-0,64, mediana PFS dla produktu Alecensa = NE, 95% CI: 9,2-NE, mediana PFS dla kryzotynibu = 7,4 miesiąca, 95% CI: 6,6-9,6) i bez przerzutów do OUN na początku badania (HR = 0,51, 95% CI: 0,33-0,80, mediana PFS dla produktu Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, mediana PFS dla kryzotynibu = 14,8 miesiąca, 95% CI:10,8-20,3), wskazując na korzyści ze stosowania produktu Alecensa w porównaniu z kryzotynibem w obu podgrupach.

Rycina 2 Krzywe Kaplana Meiera przedstawiające PFS w ocenie badacza w badaniu BO28984 (ALEX)



Rycina 3 Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie całkowite w badaniu BO28984 (ALEX)



Pacjenci leczeni wcześniej kryzotynibem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alecensa u chorych na ALK-dodatniego NDRP leczonych wcześniej kryzotynibem oceniono w ramach dwóch badań klinicznych fazy I/II (NP28673 oraz NP28761).

NP28673
Badanie NP28673 było wieloośrodkowym badaniem fazy I/II prowadzonym bez grupy kontrolnej u pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim NDRP, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia z użyciem kryzotynibu. Poza kryzotynibem pacjenci mogli być leczeni wcześniej z użyciem chemioterapii. Do udziału w fazie II badania włączono w sumie 138 pacjentów, którym podawano doustnie produkt leczniczy Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności produktu leczniczego Alecensa w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) określanego przez centralną, niezależną komisję ekspertów (IRC) z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych RECIST, wer. 1.1 w całkowitej populacji (osoby, u których zastosowano lub nie zastosowano wcześniej chemioterapii cytotoksycznej). Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena ORR określanego przez IRC z wykorzystaniem kryteriów RECIST w wer. 1.1 u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię cytotoksyczną. Niższy przedział ufności dla szacunkowej wartości ORR powyżej wcześniej określonego progu 35% pozwoliłby uzyskać wynik istotny statystycznie.

Dane demograficzne pacjentów były spójne z danymi populacji z ALK-dodatnim NDRP. Cechy demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: 67% osób rasy kaukaskiej 26% osób rasy żółtej, 56% kobiet, mediana wieku 52 lata. Większość pacjentów (70%) nie paliła w przeszłości tytoniu. Stopień sprawności w punkcie początkowym wg skali ECOG wynosił 0 lub 1 u 90,6% pacjentów i 2 u 9,4% pacjentów. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu u 99% pacjentów występowała choroba w stadium IV, u 61% pacjentów stwierdzono przerzuty do mózgu, a w przypadku 96% pacjentów guzy zostały sklasyfikowane jako rak gruczołowy. Wśród pacjentów włączonych do udziału w badaniu u 20% doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu wyłącznie kryzotynibem, a u 80% — po leczeniu kryzotynibem i co najmniej jednym schematem chemioterapii.

Badanie NP28761
Badanie NP28761 było wieloośrodkowym jednoramiennym (prowadzonym bez grupy kontrolnej) badaniem fazy I/II u pacjentów z zaawansowanym, ALK-dodatnim NDRP, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia kryzotynibem. Poza kryzotynibem pacjenci mogli być leczeni wcześniej z użyciem chemioterapii. Do udziału w fazie II badania włączono w sumie 87 pacjentów, którym podawano doustnie produkt leczniczy Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności produktu leczniczego Alecensa w odniesieniu do ORR określanego przez centralną IRC z wykorzystaniem kryteriów RECIST w wersji 1.1. Niższy przedział ufności dla szacunkowej wartości ORR powyżej wcześniej określonego progu 35% pozwoliłby uzyskać wynik istotny statystycznie.

Dane demograficzne pacjentów były spójne z danymi populacji z ALK-dodatnim NDRP. Cechy demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: 84% osób rasy kaukaskiej, 8% osób rasy żółtej, 55% kobiet. Mediana wieku wyniosła 54 lata. Większość pacjentów (62%) nie paliła w przeszłości tytoniu. Stopień sprawności w punkcie początkowym wg skali ECOG wynosił 0 lub 1 u 89,7% pacjentów i 2 u 10,3% pacjentów. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu u 99% pacjentów występowała choroba w stadium IV, u 60% pacjentów stwierdzono przerzuty do mózgu, a w przypadku 94% pacjentów guzy zostały sklasyfikowane jako rak gruczołowy. Wśród pacjentów włączonych do udziału w badaniu u 26% doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu wyłącznie kryzotynibem, a u 74% — po leczeniu kryzotynibem i co najmniej jednym schematem chemioterapii.

Główne wyniki dotyczące skuteczności z badań NP28673 i NP28761 podsumowano w Tabeli 6. Podsumowanie zbiorczej analizy punktów końcowych dotyczących OUN przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 6 Wyniki dotyczące skuteczności z badań NP28673 i NP28761

	NP28673 **Alecensa 600 mg** **dwa razy na dobę**	**NP28761** **Alecensa 600 mg** **dwa razy na dobę**
Mediana czasu trwania okresu obserwacji (miesiące)	21 (zakres 1 – 30)	17 (zakres 1 – 29)
Pierwszorzędowe parametry oceny skuteczności		
ORR (IRC) w populacji RE Odpowiadający na leczenie (%) [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 pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią Odpowiadający na leczenie (%) [95% CI]	n = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Drugorzędowe parametry oceny skuteczności		
DOR (IRC) Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia (%) Mediana (miesiące) [95% CI]	n = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	n = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia (%) Mediana czasu trwania (miesiące) [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 = przedział ufności (ang. confidence interval); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); IRC = niezależna komisja ekspertów (ang. independent review committee); NE = brak możliwości oszacowania (ang. not estimable); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); PFS= czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival); RE = możliwość oceny odpowiedzi (ang. response evaluable)

[a]W przypadku 16 pacjentów wg opinii IRC w punkcie początkowym nie występowały mierzalne zmiany chorobowe i nie zostali oni uwzględnieni w populacji z możliwością oceny odpowiedzi.

[b] W przypadku 20 pacjentów wg opinii IRC w punkcie początkowym nie występowały mierzalne zmiany chorobowe i nie zostali oni uwzględnieni w populacji z możliwością oceny odpowiedzi.

Wyniki dotyczące ORR z badań NP28673 i NP28761 były zgodne między podgrupami cech pacjentów w punkcie początkowym, takimi jak wiek, płeć, rasa, stopień sprawności wg ECOG, występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i wcześniejsze stosowanie chemioterapii, w szczególności po uwzględnieniu niewielkiej liczby pacjentów w niektórych podgrupach.

Tabela 7 Podsumowanie zbiorczej analizy punktów końcowych dotyczących OUN z badań NP28673 oraz NP28761

Parametry dot. OUN (NP28673 oraz NP28761)	**Alecensa 600 mg dwa razy na dobę**
Pacjenci z mierzalnymi zmianami chorobowymi w OUN w punkcie początkowym	n = 50
ORR dla OUN (IRC)	
Odpowiadający na leczenie (%)	32 (64,0%)
[95% CI]	[49,2%, 77,1%]
Odpowiedź całkowita	11 (22,0%)
Odpowiedź częściowa	21 (42,0%)
DOR dla OUN (IRC)	n = 32
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia (%)	18 (56,3%)
Mediana (miesiące)	11,1
[95% CI]	[7,6; NE]

CI = przedział ufności (ang. Confidence interval); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. Duration of response); IRC = niezależna komisja ekspertów (ang. Independent review committee); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. Objective response rate); NE = brak możliwości oszacowania (ang. Not estimable)

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Alecensa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka płuca (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego) (patrz punkt 4.2 Dzieci i młodzież).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne alektynibu oraz jego głównego czynnego metabolitu (M4) zostały opisane u chorych na ALK-dodatniego NDRP oraz u osób zdrowych. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średnia geometryczna (wartość procentowa współczynnika zmienności) wartości C_{max}, C_{min} oraz AUC_{0-12hr} w stanie stacjonarnym dla alektynibu wyniosły odpowiednio 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) i 7430 ng*godz./ml (45,7%). Średnia geometryczna wartości C_{max}, C_{min} oraz AUC_{0-12hr} w stanie stacjonarnym dla metabolitu M4 wyniosły odpowiednio 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) i 2810 ng*godz./ml (45,9%).

Wchłanianie
Po podaniu doustnym chorym na ALK-dodatniego NDRP w dawce 600 mg na dobę podczas posiłku alektynib ulegał wchłanianiu, osiągając wartość T_{max} po około 4–6 godzinach.

Stan stabilny alektynibu jest osiągany w ciągu 7 dni ciągłego podawania 600 mg dwa razy na dobę. Współczynnik kumulacji dla dawkowania 600 mg dwa razy na dobę wyniósł około 6-krotność. Populacyjna analiza farmakokinetyczna potwierdza proporcjonalność dawek alektynibu w zakresie 300–900 mg w przypadku podania w trakcie posiłku.

Bezwzględna dostępność biologiczna alektynibu w postaci kapsułek wyniosła 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%) podawanego w trakcie posiłku osobom zdrowym.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 600 mg w trakcie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku ekspozycja na alektynib i metabolit M4 wzrosła około 3-krotnie w porównaniu z podaniem na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja
Alektynib i jego główny metabolit M4 są w wysokim stopniu związane z białkami ludzkiego osocza (> 99%), niezależnie od stężenia substancji aktywnej. W warunkach *in vitro*, w stężeniach istotnych

klinicznie, stosunek stężenia alektynibu i metabolitu M4 we krwi do stężenia w osoczu wyniósł odpowiednio 2,64 oraz 2,50.

Średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) alektynibu po podaniu dożylnym wyniosła 475 L, co wskazuje na silną dystrybucję leku do tkanek.
Na podstawie danych z badań *in vitro* wykazano, że alektynib nie jest substratem P-gp. Alektynib i metabolit M4 nie są substratami BCRP ani polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. organic anion-transportingpolypeptide, OATP) 1B1/B3.

Metabolizm
W badaniach *in vitro* dotyczących metabolizmu wykazano, że enzym CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP, odpowiadającym za metabolizm alektynibu oraz jego podstawowego metabolitu M4. Szacuje się, że odpowiada on za 40–50% metabolizmu alektynibu. Wyniki z badania równowagi masy u ludzi (ang. mass balance study) wykazały, że alektynib oraz metabolit M4 były głównymi krążącymi cząsteczkami w osoczu i stanowiły 76% całkowitej radioaktywności osocza. Średnia geometryczna stosunku metabolitu do związku macierzystego w stanie stacjonarnym wynosi 0,399.

U zdrowych uczestników stwierdzono obecność metabolitu M1b, będącego metabolitem o mniejszym znaczeniu w warunkach *in vitro* oraz w osoczu człowieka. Powstawanie metabolitu M1b i jego pomniejszego izomeru M1a prawdopodobnie katalizowane jest przez połączenie izoenzymów CYP (w tym izoenzymów innych niż CYP3A) i enzymów dehydrogenazy aldehydowej.

Badania *in vitro* wskazują, że ani alektynib ani jego główny czynny metabolit (M4) nie hamują aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ani CYP2D6 przy klinicznie istotnych stężeniach. Alektynib nie hamował aktywności OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 lub OCT2 przy klinicznie istotnych stężeniach *in vitro.*

Eliminacja
Po doustnym podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki alektynibu znakowanego węglem ^{14}C większość radioaktywności była wydalana z kałem (średni odzysk na poziomie 97,8%) z minimalnym wydalaniem z moczem (średni odzysk 0,46%). Z kałem wydalane było 84% i 5,8% dawki w postaci odpowiednio niezmienionego alektynibu lub metabolitu M4.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ustalono, że klirens pozorny (CL/F) alektynibu wynosił 81,9 L/godz. Średnia geometryczna szacunkowego okresu połowicznej eliminacji alektynibu wyniosła 32,5 godziny. Odpowiednie wartości dla metabolitu M4 wyniosły 217 L/godz. oraz 30,7 godziny.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenie czynności nerek
Z moczem w postaci niezmienionej wydalane są znikome ilości alektynibu oraz czynnego metabolitu M4 (< 0,2% dawki). W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną ustalono, że ekspozycja na alektynib i metabolit M4 były zbliżone u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki alektynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby
Ponieważ eliminacja alektynibu zachodzi w głównej mierze w drodze metabolizmu wątrobowego, zaburzenie czynności wątroby może prowadzić do wzrostu stężenia alektynibu i (lub) jego głównego metabolitu M4 w osoczu. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że ekspozycja na alektynib i metabolit M4 były zbliżone u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg alektynibu pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), C_{max} alektynibu nie zmieniło się a AUC_{inf} zwiększyło się

2,2 razy w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. Stężenie C_{max} i AUC_{inf} metabolitu M4 zmniejszały się o odpowiednio 39% i 34%, a łączna ekspozycja na alektynib oraz M4 (AUC_{inf}) zwiększała się 1,8 razy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami.

W badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby włączono również grupę z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) i w tej grupie obserwowano nieznacznie większą ekspozycję na alektynib w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami.
Osoby z grupy Child-Pugh B nie wykazywały jednak nieprawidłowego stężenia bilirubiny, albuminy lub czasu protrombinowego, co wskazuje, że mogą nie być w pełni reprezentatywne dla osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby o obniżonej zdolności metabolicznej.

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci
Wiek, masa ciała, rasa lub płeć nie mają klinicznie znaczącego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na alektynib i M4. Zakres masy ciała pacjentów włączonych do badań klinicznych wynosił 36,9-123 kg. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów ze skrajnie dużą masą ciała (> 130 kg) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość
Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości mających na celu ustalenie potencjału rakotwórczego alektynibu.

Mutagenność
Alektynib nie był mutagenny w warunkach *in vitro* w teście odwrotnej mutacji bakteryjnej (Ames), jednak indukował nieznaczne zwiększenie liczby aberracji w teście cytogenetycznym *in vitro* z wykorzystaniem komórek płuca chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Lung, CHL) w wariancie z aktywacją metaboliczną, a także mikrojąder w teście mikrojądrowym z użyciem szpiku kostnego szczura. Mikrojądra powstawały na skutek nieprawidłowej segregacji chromosomów (aneugeniczność), a nie klastogennego działania w odniesieniu do chromosomów.

Zaburzenia płodności
Nie przeprowadzono żadnych badań na zwierzętach w celu oceny wpływu alektynibu na płodność. W ogólnych badaniach toksykologicznych nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w odniesieniu do męskich i żeńskich narządów rozrodczych. Badania zostały przeprowadzone u szczurów oraz małp po ekspozycji nieprzekraczającej odpowiednio 2,6- i 0,5-krotności ekspozycji u ludzi, mierzonej w postaci wartości AUC przy zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę.

Teratogenność
U ciężarnych samic szczura i królika, alektynib wykazywał działanie toksyczne na zarodek lub płód. Alektynib podawany samicom szczura w dawce odpowiadającej 4,5-krotności ekspozycji u ludzi na podstawie wartości AUC, powodował poronienia, a w dawce odpowiadającej 2,7-krotności ekspozycji u ludzi na podstawie AUC skutkował spowolnieniem wzrostu płodu i opóźnieniem kostnienia, a także niewielkimi nieprawidłowościami narządowymi. U samic królika, alektynib w dawce odpowiadającej 2,9-krotności ekspozycji u ludzi na podstawie AUC po dawce takiej jak zalecana, powodował poronienia, spowolnienie wzrostu płodu i zwiększoną częstość występowania zmian w budowie układu kostnego.

Inne
Alektynib pochłania promieniowanie ultrafioletowe (UV) w zakresie 200–400 nm. W jego przypadku wykazano potencjał wywoływania reakcji fototoksycznych w teście w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem hodowli mysich fibroblastów poddawanych działaniu promieniowania UVA.

W badaniach toksykologicznych u szczurów i małp obejmujących podanie dawek wielokrotnych, przy klinicznie istotnej ekspozycji, narządami docelowymi były między innymi układ erytroidalny, przewód pokarmowy oraz układ wątrobowo-żółciowy.

Obserwowano nieprawidłową morfologię erytrocytów po ekspozycji wynoszącej co najmniej 10-60% ekspozycji u ludzi po zalecanej dawce (określonego na podstawie wartości AUC). Po ekspozycji wynoszącej co najmniej 20–120% ekspozycji u ludzi po zalecanej dawce (określonego na podstawie wartości AUC) u obu gatunków obserwowano rozszerzenie strefy proliferacji w błonie śluzowej układu pokarmowego. U szczurów i (lub) małp po ekspozycji wynoszącej co najmniej 20-30% ekspozycji u ludzi po zalecanej dawce (określonego na podstawie wartości AUC) obserwowano zwiększenie aktywności wątrobowej fosfatazy zasadowej (ALP) oraz stężenia bilirubiny bezpośredniej, a także wakuolizację/degenerację/martwicę nabłonka przewodów żółciowych oraz powiększenie/martwicę ogniskową hepatocytów.

W przypadku ekspozycji istotnej klinicznie u małp obserwowano łagodne działanie hipotensyjne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Karboksymetyloceluloza

Otoczka kapsułki
Hypromeloza
Karagenian
Potasu chlorek
Tytanu dwutlenek (E171)
Skrobia kukurydziana
Wosk karnauba

Tusz drukarski
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lak glinowy indygotyny (E132)
Wosk karnauba
Szelak bielony
Monooleinian glicerolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu i w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium (PA/Aluminium/PVC/Aluminium) zawierające 8 kapsułek twardych
Wielkość opakowania: 224 kapsułki twarde (4 opakowania po 56 kapsułek).

Butelka HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci oraz środkiem osuszającym.
Wielkość opakowania: 240 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszej oceny skuteczności produktu leczniczego Alecensa w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP w stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić następujące wyniki badania BO40336:	
• Zaktualizowane wyniki opisowe DFS i wyniki opisowe OS	III kwartał 2025
• Wyniki obserwacji przeżycia 5-letniego	III kwartał 2027

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA BLISTRÓW

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde
alektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sód. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

224 kapsułki twarde (4 opakowania po 56 kapsułek)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1169/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

alecensa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONOWE PUDEŁKO POŚREDNIE DLA BLISTRÓW

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde
alektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sód. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

56 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1169/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

alecensa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde
alektynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde
alektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sód. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

240 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu i w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1169/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

alecensa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde
alektynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sód. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

240 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu i w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1169/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Alecensa 150 mg kapsułki twarde
alektynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Alecensa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alecensa
3. Jak przyjmować lek Alecensa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Alecensa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Alecensa i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Alecensa

Alecensa to lek przeciwnowotworowy, który zawiera substancję czynną alektynib.

W jakim celu stosuje się lek Alecensa

Lek Alecensa jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), który jest „ALK-dodatni” – oznacza to, że komórki nowotworowe zawierają wadliwą wersję genu wytwarzającego enzym zwany ALK („kinazą chłoniaka anaplastycznego”), patrz punkt „Jak działa lek Alecensa” poniżej.

Lek Alecensa może być przepisany:
- po usunięciu raka, w ramach leczenia pooperacyjnego (uzupełniającego) lub
- jako pierwsze leczenie raka płuca, który rozprzestrzenił się do innych części ciała (jest zaawansowany) lub jeśli pacjent był wcześniej leczony lekiem zawierającym „kryzotynib”.

Jak działa lek Alecensa

Lek Alecensa blokuje działanie enzymu określanego mianem „kinazy tyrozynowej ALK”. Nieprawidłowe formy tego enzymu (powstałe w wyniku wadliwej wersji wytwarzającego go genu) wspomagają wzrost komórek nowotworowych. Lek Alecensa może spowolnić lub zatrzymać wzrost nowotworu i może zapobiegać nawrotowi nowotworu po jego chirurgicznym usunięciu. Może również zmniejszyć jego rozmiar.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych z działaniem leku Alecensa lub jakichkolwiek innych zaleconych leków należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alecensa

Kiedy nie przyjmować leku Alecensa

- jeśli pacjent ma uczulenie na alektynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku wątpliwości przed zażyciem leku Alecensa należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zażyciem leku Alecensa należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:
- u pacjenta kiedykolwiek występowały problemy z żołądkiem lub jelitami, takie jak dziury (perforacja) lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały zaburzenia powodujące zapalenie wewnątrz jamy brzusznej (zapalenie uchyłków) lub jeśli u pacjenta choroba nowotworowa rozprzestrzeniła się wewnątrz jamy brzusznej (przerzut). Możliwe jest, że lek Alecensa zwiększy ryzyko wystąpienia dziur (perforacji) w ścianie żołądka i jelit.
- u pacjenta występuje dziedziczny problem określany mianem „nietolerancji galaktozy”, „wrodzonego niedoboru laktazy” lub „nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy”.

W przypadku wątpliwości przed zażyciem leku Alecensa należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem po przyjęciu leku Alecensa:
- jeśli u pacjenta wystąpi silny ból żołądka lub całego brzucha, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty bądź napięcie (sztywność) brzucha lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy dziury (perforacji) w ścianie żołądka lub jelit i (lub) objawy zapalenia trzustki.

Lek Alecensa może powodować działania niepożądane, o których należy niezwłocznie poinformować lekarza. Obejmują one:
- uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykona badania krwi, a następnie będzie je powtarzać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia i rzadziej na późniejszych etapach. Ma to na celu sprawdzenie, czy podczas przyjmowania leku Alecensa u pacjenta nie wystąpiły jakiekolwiek problemy z wątrobą. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: zażółcenie skóry lub białek oczu, ból z prawej strony jamy brzusznej, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry, zmniejszenie apetytu, mdłości lub wymioty, uczucie zmęczenia, zwiększona tendencja do krwawień lub zasinień.
- spowolnienie czynności serca (bradykardia).
- stan zapalny płuc (zapalenie płuc). Lek Alecensa może powodować ciężkie lub zagrażające życiu obrzmienie (zapalenie) płuc w trakcie leczenia. Objawy mogą przypominać te występujące w związku z rakiem płuca. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia obecnych objawów, w tym trudności z oddychaniem, skrócenia oddechu, kaszlu z odkrztuszaniem lub bez odkrztuszania śluzu bądź gorączki.
- ból mięśni o dużym nasileniu, tkliwość i osłabienie mięśni (mialgia). Podczas przyjmowania leku Alecensa, lekarz będzie wykonywał badania krwi co najmniej raz na dwa tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia oraz w razie potrzeby. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia obecnych problemów z mięśniami, w tym niewyjaśnionego bólu mięśni lub bólu mięśni, który nie ustępuje, tkliwości lub osłabienia mięśni.
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna). Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi uczucie zmęczenia, osłabienie lub duszność.
- znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, najczęściej występującego rodzaju tłuszczów we krwi, co może prowadzić do zapalenia trzustki. Lekarz wykona badania krwi przed rozpoczęciem leczenia, a także okresowo w trakcie leczenia. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nagły, silny ból brzucha z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, szybkim biciem serca, przyspieszonym oddechem i (lub) gorączką, ponieważ objawy te mogą świadczyć o zapaleniu trzustki.

Podczas przyjmowania leku Alecensa należy zwracać uwagę na te objawy. Więcej informacji znajduje się w punkcie 4. „Możliwe działania niepożądane”.

Nadwrażliwość na światło słoneczne

Podczas przyjmowania leku Alecensa i przez 7 dni po zakończeniu leczenia należy unikać każdej długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne. Konieczne jest stosowanie kremu do opalania i balsamu do ust z filtrem o współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF) 50 lub wyższym w celu uniknięcia wystąpienia oparzeń słonecznych.

Badania kontrolne

W przypadku stosowania leku Alecensa lekarz wykona badania krwi przed rozpoczęciem leczenia, a następnie będzie je powtarzać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia i rzadziej na późniejszych etapach. Ma to na celu sprawdzenie, czy podczas przyjmowania leku Alecensa u pacjenta nie wystąpiły jakiekolwiek problemy z wątrobą lub mięśniami. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w trakcie leczenia, lekarz wykona również badania krwi w celu sprawdzenia, czy u pacjenta nie występuje zwiększenie stężenia triglicerydów, najczęściej występującego tłuszczu we krwi.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Alecensa u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży poniżej 18. lat.

Lek Alecensa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Lek Alecensa może bowiem wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Alecensa.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli przyjmowany jest którykolwiek z poniższych leków:

- digoksyna stosowana w leczeniu problemów z sercem
- eteksylan dabigatranu stosowany w leczeniu zakrzepów
- metotreksat stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów, raka oraz choroby skórnej - łuszczycy
- nilotynib stosowany w leczeniu niektórych typów raka
- lapatynib stosowany w leczeniu niektórych typów raka piersi
- mitoksantron stosowany w leczeniu niektórych typów raka lub stwardnienia rozsianego (choroby dotykającej ośrodkowego układu nerwowego, która uszkadza osłonkę mielinową chroniącą nerwy)
- ewerolimus stosowany w leczeniu niektórych typów raka lub aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego organu
- syrolimus stosowany, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego organu
- topotekan stosowany w leczeniu niektórych typów raka
- leki stosowane w leczeniu zespołu nabytego niedoboru odporności/ludzki wirus niedoboru odporności AIDS/HIV (np. rytonawir, sakwinawir)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze takie jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol) i leki stosowane w leczeniu pewnego typu zakażeń bakteryjnych (antybiotyki takie jak telitromycyna)
- ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- leki stosowane do przerwania napadów padaczkowych lub drgawkowych (leki przeciwpadaczkowe takie jak fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital)

- leki stosowane w leczeniu gruźlicy (np. ryfampicyna, ryfabutyna).
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji

Doustne środki antykoncepcyjne

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Alecensa podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, doustne środki antykoncepcyjne mogą być mniej skuteczne.

Stosowanie leku Alecensa z jedzeniem i piciem

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie jeśli pacjent pił sok z grejpfruta lub zjadł grejpfruta lub gorzkie pomarańcze podczas leczenia lekiem Alecensa, ponieważ produkty te mogą zmienić poziom leku Alecensa w organizmie.

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

Antykoncepcja — informacje dla kobiet
- Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Jeśli kobieta może zajść w ciążę, powinna stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 5 tygodni po jego zakończeniu. Jeśli pacjentka przyjmuje lek Alecensa podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, doustne środki antykoncepcyjne mogą być mniej skuteczne.

Antykoncepcja — informacje dla mężczyzn
- Podczas stosowania tego leku nie należy płodzić dzieci. Jeśli partnerka pacjenta jest zdolna do zajścia w ciążę, pacjent płci męskiej musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze odpowiedniej metody antykoncepcji dla pacjentki/pacjenta i jej partnera/jego partnerki.

Ciąża

- Leku Alecensa nie należy przyjmować w trakcie ciąży. Może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku lub w okresie 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki należy niezwłocznie poinformować o tym fakcie lekarza.
- Jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas stosowania przez niego tego leku lub w okresie 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza, a partnerka pacjenta powinna zasięgnąć porady lekarskiej.

Karmienie piersią

- Podczas zażywania tego leku nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek Alecensa przenika do mleka kobiecego i czy w związku z tym może zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn ze względu na możliwość wystąpienia u pacjentów przyjmujących lek Alecensa zaburzeń widzenia lub spowolnienia czynności serca lub niskiego ciśnienia krwi, które mogą być przyczyną omdlenia lub zawrotów głowy.

Lek Alecensa zawiera laktozę

Lek Alecensa zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli zgodnie z informacją od lekarza u pacjenta występuje nietolerancja niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek Alecensa zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) na zalecaną dawkę dzienną (1200 mg). Jest to odpowiednik 2,4% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

3. Jak przyjmować lek Alecensa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka

- Zalecana dawka to 4 kapsułki (600 mg) dwa razy na dobę.
- Oznacza to przyjmowanie 8 kapsułek (1200 mg) każdego dnia.

W przypadku występowania ciężkiego zaburzenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa:
- Zalecana dawka to 3 kapsułki (450 mg) dwa razy na dobę.
- Oznacza to przyjmowanie 6 kapsułek (900 mg) każdego dnia.

Czasem, w przypadku złego samopoczucia pacjenta, lekarz może obniżyć dawkę, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie je zakończyć.

Jak przyjmować lek

- Lek Alecensa przyjmuje się doustnie. Każdą kapsułkę należy połykać w całości. Nie należy otwierać kapsułek ani rozpuszczać ich zawartości.
- Lek Alecensa należy przyjmować w trakcie posiłku.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu leku Alecensa

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku Alecensa nie należy przyjmować dodatkowej dawki i zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Alecensa

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Alecensa należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie z lekiem i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Alecensa

- Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało więcej niż 6 godzin, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę.
- Jeśli jednak do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć nieprzyjętą dawkę. Kolejną dawkę należy zażyć o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Alecensa

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Ważne jest, aby pacjent przyjmował lek Alecensa dwa razy na dobę przez czas zalecony przez lekarza.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas przyjmowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.
Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych. Lekarz może obniżyć dawkę, przerwać leczenie na krótki czas lub całkowicie je zakończyć:

- Wystąpienie lub nasilenie się objawów obejmujących trudności z oddychaniem, duszność lub kaszel z odkrztuszaniem śluzu lub bez, gorączka – objawy te mogą przypominać objawy występujące u pacjenta w związku z rakiem płuca (możliwe objawy zapalenia płuc). Lek Alecensa może spowodować silne lub zagrażające życiu zapalenie płuc w trakcie leczenia.
- Zażółcenie skóry lub białek oczu, ból po prawej stronie brzucha, ciemne zabarwienie moczu, swędzenie skóry, zmniejszony apetyt, nudności lub wymioty, uczucie zmęczenia, zwiększona tendencja do krwawień lub zasinień (możliwe objawy problemów z wątrobą)
- Wystąpienie lub nasilenie się problemów z mięśniami, w tym niewyjaśnione bóle mięśni lub utrzymujące się bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie (możliwe objawy problemów z mięśniami)
- Omdlenia, zawroty głowy i niskie ciśnienie krwi (możliwe objawy spowolnionej czynności serca)
- Uczucie zmęczenia, osłabienie lub duszność (potencjalne objawy nieprawidłowego rozpadu krwinek czerwonych, zwanego niedokrwistością hemolityczną)
- Nagły, silny ból brzucha z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, szybkim biciem serca, przyspieszonym oddechem i (lub) gorączką, ponieważ objawy te mogą wskazywać na stan zapalny trzustki (zapalenie trzustki).

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- nieprawidłowe wyniki badań krwi w kierunku zaburzeń wątroby (duża aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i bilirubiny)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi sprawdzających, czy nie doszło do uszkodzenia mięśni (duże stężenie kinazy kreatynowej)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających występowanie chorób wątroby lub zaburzeń kości (zwiększony poziom fosfatazy zasadowej)
- pacjent może odczuwać zmęczenie, osłabienie lub duszności z powodu zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, zwanego niedokrwistością
- wymioty — w przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku Alecensa nie należy przyjmować dodatkowej dawki i zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze
- zaparcia
- biegunka
- nudności
- wysypka
- obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynu w organizmie
- zwiększenie masy ciała
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność nerek (wysokie stężenie kreatyniny)

Częste (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- nadwrażliwość na światło słoneczne - podczas przyjmowania leku Alecensa i przez 7 dni po jego zakończeniu należy unikać każdej długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne. Konieczne jest stosowanie kremu do opalania i balsamu do ust z filtrem o współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF) 50 lub wyższym w celu uniknięcia wystąpienia oparzeń słonecznych.
- zmiana odczuwania smaku
- problemy z oczami, w tym nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, czarne kropki lub białe plamy w polu widzenia i podwójne widzenie
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia)
- problemy z nerkami, w tym szybkie pogorszenie czynności nerek (ostre uszkodzenie nerek)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Alecensa

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli lek Alecensa jest zapakowany w blistry, przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Jeżeli lek Alecensa jest zapakowany w butelkę, przechowywać w oryginalnym opakowaniu i w szczelnie zamkniętej butelce, w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Alecensa

- Substancją czynną jest alektynib. Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu.
- Pozostałe składniki to:
  - *Zawartość kapsułki:* laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Alecensa zawiera laktozę"), hydroksypropyloceluloza, sodu laurylosiarczan (patrz punkt 2 „Lek Alecensa zawiera sód"), magnezu stearynian oraz karboksymetyloceluloza.
  - *Otoczka kapsułki:* hypromeloza, karagenian, potasu chlorek, tytanu dwutlenek (E171), skrobia kukurydziana i wosk karnauba.
  - *Tusz drukarski:* żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), lak glinowy indygotyny (E132), wosk karnauba, szelak bielony i monooleinian glicerolu.

Jak wygląda lek Alecensa i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde leku Alecensa są białe z czarnym nadrukiem „ALE” na wieczku i czarnym nadrukiem „150 mg” na denku.

Kapsułki są dostarczane w blistrach i są dostępne w pudełkach zawierających 224 kapsułki twarde (4 opakowania po 56 kapsułek). Kapsułki są również dostępne w plastikowych butelkach zawierających 240 kapsułek twardych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
РошБългария ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

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

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

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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {**MM/RRRR}.**

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.