

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Alecensa yra skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas teigiamas anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu, išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), pirmos eilės gydymui monoterapijai.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

Rekomenduojama Alecensa dozė yra 600 mg (keturios 150 mg kapsulės) du kartus per parą, vartojant kasdien valgio metu (bendra paros dozė yra 1200 mg).

Gydymo trukmė

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

Praleidus ar pavėlavus pavartoti vaisto dozę

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

Dozės koregavimas

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

Dozės modifikavimo patarimai pateikti toliau esančiose 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė. Dozės mažinimo schema

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

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

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

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

Sunkumo laipsnis pagal CTCAE	Gydymas Alecensa
KFK aktyvumo padidėjimas > 5 kartus virš VNR	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol šis pokytis atsistatys iki pradinių reikšmių arba iki $\leq 2,5$ karto virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant tokią pat dozę.
KFK aktyvumo padidėjimas > 10 kartų virš VNR arba antrą kartą pasikartojęs KFK aktyvumo padidėjimas > 5 kartus virš VNR	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol šis pokytis atsistatys iki pradinių reikšmių arba iki $\leq 2,5$ karto virš VNR, tuomet atnaujinti vaistinio preparato vartojimą skiriant mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).

ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; CTCAE – JAV Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrieji terminologijos kriterijai (angl. *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IPL – intersticinė plaučių liga; KFK – kreatinfosfokinazė; VNR – viršutinė normos riba.
^a Širdies susitraukimų dažnis retesnis kaip 60 kartų per minutę.

Ypatingosios populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Alecensa poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neištirtas. Todėl Alecensa nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

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

Senyvi pacientai (≥ 65 metų amžiaus)

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

Vaikų populiacija

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

Ypatingai didelis kūno svoris (>130 kg)

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

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

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

Toksinis poveikis kepenims

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

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

Sunki mialgija ir kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas

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

Pagrindžiamųjų Alecensa klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta KFK aktyvumo padidėjimo atvejų, įskaitant 3-iojo laipsnio atvejus (žr. 4.8 skyrių). Laiko iki 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo pasireiškimo mediana visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu buvo 14 dienų.

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

Bradikardija

Alecensa vartojantiems pacientams gali pasireikšti simptominė bradikardija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams turi būti sekamas širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis, kai kliniškai reikalinga. Jeigu pasireiškia simptomų nesukelianti bradikardija, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pacientams pasireiškia simptomus sukelti bradikardija arba pasireiškia pavojų gyvybei sukeliančių reiškinių, reikia įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie sukelia bradikardiją, taip pat vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, o gydymą Alecensa reikia koreguoti, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių bei 4.5 skyriaus poskyrius „P-gp substratai“ ir „BCRP substratai“).

Padidėjęs jautrumas šviesai

Alecensa vartojantiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo saulės šviesai atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuoti, kad Alecensa vartojimo metu ir dar bent 7 dienas po jo vartojimo nutraukimo jie vengtų ilgai būti saulėje. Pacientai taip pat turi būti informuoti, kad siekiant apsisaugoti nuo galimo nudegimo saulėje jie naudotų plataus apsauginio spektro nuo ultravioletinių A

(UVA) ir ultravioletinių B (UVB) spindulių apsaugančius kremą ir lūpų balzamą nuo saulės (kurių SPF [apsaugos nuo saulės faktorius] yra ≥ 50).

Vaisingo amžiaus moterys

Alecensa vartojant nėštumo metu, gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui. Alecensa vartojančioms vaisingo amžiaus moterims būtina naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Laktozės netoleravimas

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

Sudėtyje yra natrio

Rekomenduojamoje Alecensa paros dozėje (1 200 mg) yra 2,1 mmol (arba 48 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka alektinibui

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

CYP3A induktoriai

Kartu su kartotinėmis geriamosiomis 600 mg kartą per parą vartojamomis rifampicino, stipraus CYP3A induktoriaus, dozėmis paskyrus vienkartinę geriamąją 600 mg alektinibo dozę, nustatyti sumažėję alektinibo C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai atitinkamai 51 % ir 73 % bei padidėję M4 metabolito C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai atitinkamai 2,20 karto ir 1,79 karto. Poveikis suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai buvo nežymus: C_{max} ir AUC_{inf} sumažėjo atitinkamai 4 % ir 18 %. Atsižvelgiant į poveikį suminei alektinibo ir M4 metabolito ekspozicijai, Alecensa skiriant kartu su CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama atitinkamai stebėti pacientų būklę, kai jie kartu vartoja stiprių CYP3A induktorių (įskaitant karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, rifabutiną, rifampiciną ir jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatus, bet sąrašas nėra baigtinis).

CYP3A inhibitoriai

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

Vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH

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

Nešiklių įtaka alektinibo pasiskirstymui

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

Alektinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P-gp substratai

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

BCRP substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenimis, alektinibas ir M4 metabolitas yra šalinimo nešiklio - Krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein* – *BCRP*) - inhibitoriai. Todėl alektinibas ir M4 metabolitas gali didinti kartu vartojamų BCRP substratų koncentracijas plazmoje. Kai Alecensa skiriamas kartu su BCRP substratais (pvz., metotreksatu, mitoksantronu, topotekanu ir lapatinibu), rekomenduojama tinkamai stebėti pacientų būklę.

CYP substratai

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims būtina nurodyti, kad Alecensa vartojimo metu jos saugotųsi nuo pastojimo. Alecensa vartojančioms vaisingo amžiaus moterims būtina naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo.

Nėštumas

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

Jeigu Alecensa vartojančios moterys pastotų gydymo metu arba per 3 mėnesius po paskutiniosios Alecensa dozės vartojimo, jos turi kreiptis į gydytoją ir turi būti informuotos apie galimą žalingo poveikio vaisiui riziką.

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti duomenys atspindi Alecensa ekspoziciją 405 pacientams, kuriems buvo nustatytas išplitęs NSLPV su teigiamu ALK rodmeniu ir kurie dalyvavo viename atsitiktinių imčių III fazės klinikiniame tyrime (BO28984) bei dviejuose vienos šakos II fazės klinikiniuose tyrimuose (NP28761, NP28673). Šiems pacientams buvo skirta rekomenduojama 600 mg du kartus per parą dozė. II fazės klinikiniuose tyrimuose (NP28761, NP28673; N = 253) Alecensa ekspozicijos trukmės mediana buvo 11 mėnesių. BO28984 (ALEX; N = 152) klinikinio tyrimo metu Alecensa ekspozicijos trukmės mediana buvo 17,9 mėnesio, tuo tarpu ekspozicijos krizotinibui trukmės mediana buvo 10,7 mėnesio.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV, nustatytos $\geq 20\%$ dažniu) buvo vidurių užkietėjimas (35 %), edema (30 %, įskaitant periferinę edemą, edemą, generalizuotą edemą, akių vokų edemą, aplink akis esančių sričių edemą, veido edemą ir lokalizuotą edemą) bei raumenų skausmas (28 %, įskaitant mialgiją bei raumenų ir skeleto skausmą).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos dviejų II fazės klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673) ir vieno III fazės klinikinio tyrimo (BO28984; ALEX) metu bei poregistraciniu laikotarpiu Alecensa vartojusiems pacientams pasireiškusios NRV.

3 lentelėje nurodytos NRV pateikiamos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamas poveikis nurodytas mažėjančio dažnio tvarka.

3 lentelė. Alecensa klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984; N = 405) metu ir poregistraciniu laikotarpiu pacientams pasireiškusių NRV

Organų sistemų klasė NRV (pagal MedDRA klasifikaciją)	Alecensa N = 405		
	Visų sunkumo laipsnių (%)	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	3-4-ojo laipsnių (%)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija ¹⁾	17	Labai dažnas	3,0
Nervų sistemos sutrikimai			
Dizgeuzija ²⁾	5,2	Dažnas	0,2
Akių sutrikimai			
Sutrikęs regėjimas ³⁾	8,6	Dažnas	0
Širdies sutrikimai			
Bradikardija ⁴⁾	8,9	Dažnas	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Intersticinė plaučių liga ar pneumonitas	0,7	Nedažnas	0,2
Virškinimo trakto sutrikimai			
Vidurių užkietėjimas	35	Labai dažnas	0
Pykinimas	19	Labai dažnas	0,5
Viduriavimas	16	Labai dažnas	0,7
Vėmimas	11	Labai dažnas	0,2
Stomatitas ⁵⁾	3,0	Dažnas	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs bilirubino kiekis ⁶⁾	18	Labai dažnas	3,2
Padidėjęs AST aktyvumas	15	Labai dažnas	3,7
Padidėjęs ALT aktyvumas	14	Labai dažnas	3,7
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas**	6,2	Dažnas	0,2
Vaistų sukelta kepenų pažeida ⁷⁾	0,7	Nedažnas	0,7
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Bėrimas ⁸⁾	18	Labai dažnas	0,5
Padidėjęs jautrumas šviesai	9,1	Dažnas	0,2
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Mialgija ⁹⁾	28	Labai dažnas	0,7
Padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje	10	Labai dažnas	3,2
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	7,2	Dažnas	0,7*
Ūminė inkstų pažeida	1,0	Dažnas	1,0*

Organų sistemų klasė NRV (pagal MedDRA klasifikaciją)	Alecensa N = 405		
	Visų sunkumo laipsnių (%)	Dažnio kategorija (visų sunkumo laipsnių)	3-4-ojo laipsnių (%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Edema ¹⁰⁾	30	Labai dažnas	0,7
Tyrimai			
Padidėjęs kūno svoris	12	Labai dažnas	0,7

* Įskaitant vieną 5-ojo sunkumo laipsnio reiškinį.

** Padidėjusio šarminės fosfatazės aktyvumo atvejų nustatyta poregistraciniu laikotarpiu ir pagrindžiamųjų II fazės bei III fazės klinikinių tyrimų metu.

¹⁾ Įskaitant anemijos ir sumažėjusios hemoglobino koncentracijos atvejus.

²⁾ Įskaitant dizgeuzijos ir hipogeuzijos atvejus.

³⁾ Įskaitant neryškaus matymo, regėjimo sutrikimo, stiklakūnio drumsčių, regėjimo aštrumo sumažėjimo, astenopijos ir dvejinimosi atvejus.

⁴⁾ Įskaitant bradikardijos ir sinusinės bradikardijos atvejus.

⁵⁾ Įskaitant stomatito ir burnos ertmės išopėjimo atvejus.

⁶⁾ Įskaitant padidėjusios bilirubino koncentracijos kraujyje, hiperbilirubinemijos ir padidėjusios konjuguoto bilirubino koncentracijos atvejus.

⁷⁾ Įskaitant du pacientus, kuriems nustatyta NRV pranešimuose buvo įvardyta naudojant MedDRA klasifikacijos terminą vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida, o taip pat vieną pacientą, kuriam pasireiškė 4-ojo laipsnio AST ar ALT aktyvumo padidėjimas ir kuriam atlikus kepenų biopsiją buvo patvirtinta vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida.

⁸⁾ Įskaitant išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, akneforminio dermatito, eritemos, išplitusio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčio išbėrimo, makulinio išbėrimo ir eksfoliacinio išbėrimo atvejus.

⁹⁾ Įskaitant mialgijos ir raumenų bei skeleto skausmo atvejus.

¹⁰⁾ Įskaitant periferinės edemos, edemos, generalizuotos edemos, akių vokų edemos, aplink akis esančių audinių edemos, veido edemos ir lokalizuotos edemos atvejus.

Atrinktų vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pagrindžiamojo III fazės klinikinio tyrimo BO28984 (ALEX) bei II fazės tyrimų (NP28761, NP28673) duomenimis, Alecensa saugumo savybių pobūdis iš esmės buvo panašus.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Alecensa vartojusiems pacientams pasireiškė sunkių IPL ar pneumonito atvejų. Visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu 1 iš 405 Alecensa vartojusių pacientų (0,2 %) pasireiškė 3-iojo laipsnio IPL. Dėl šio atvejo reikėjo nutraukti Alecensa vartojimą. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnių IPL ar pneumonito atvejų Alecensa vartojusiems pacientams nebuvo pastebėta, tuo tarpu šių reiškinų nustatyta 2,0 % krizotinio vartojusių pacientų. Mirtį lėmusių IPL atvejų nė viename klinikiniame tyrime nenustatyta. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo pneumonitą rodančių plaučių simptomų pasireiškimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu dviem pacientams, kuriems pasireiškė 3-4-ojo laipsnių AST/ALT aktyvumo padidėjimas, atlikus kepenų biopsiją buvo patvirtinta vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida. Be to, vienam pacientui kaip nepageidaujamas poveikis pasireiškė 4-ojo laipsnio vaistinio preparato sukelta kepenų pažeida. Dviem iš šių atvejų reikėjo nutraukti Alecensa vartojimą. Visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu Alecensa vartojusiems pacientams pasireiškė nepageidaujamų padidėjusio AST ir ALT aktyvumo atvejų (atitinkamai, 15 % ir 14 % pacientų). Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių, o \geq 3-iojo laipsnio atvejų pasireiškė, atitinkamai, 3,7% ir 3,7 % pacientų. Šių reiškinų paprastai pasireiškėdavo per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, jie dažniausiai buvo laikini ir praeidavo laikinai nutraukus Alecensa vartojimą (vaisto vartojimą nutraukė, atitinkamai, 1,5 % ir 3,0 % pacientų) arba sumažinus dozę (tai padaryta, atitinkamai, 2,2 % ir 1,2 % pacientų). Atitinkamai, 1,2 % ir 1,5 % pacientų dėl padidėjusio AST ir ALT aktyvumo prirėkė visam laikui nutraukti gydymą Alecensa.

III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnių ALT arba AST aktyvumo padidėjimo atvejų nustatyta po 5 % Alecensa vartojusių pacientų, lyginant su atitinkamai 15 % ir 11 % dažniu krizotinibo vartojusiems pacientams.

Nepageidaujamas bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 18 % visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu Alecensa vartojusių pacientų. Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnių; 3-iojo laipsnio reiškiniai nustatyta 3,2 % pacientų. Šių reiškiniai paprastai pasireiškė per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, jie dažniausiai buvo laikini ir dauguma jų praeidavo pakeitus vaistinio preparato dozę. 5,2 % pacientų dėl padidėjusios bilirubino koncentracijos prirėkė pakeisti vaistinio preparato dozę, 1,5 % pacientų dėl padidėjusios bilirubino koncentracijos prirėkė visam laikui nutraukti gydymą Alecensa. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnių bilirubino koncentracijos padidėjimo atvejų nustatyta 3,3 % Alecensa vartojusių pacientų, tuo tarpu krizotinibo vartojusiųjų tarpe nepastebėta nė vieno tokio atvejo.

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

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

Bradikardija

Visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu Alecensa vartojusiems pacientams nustatyta 1-ojo arba 2-ojo laipsnio bradikardijos atvejų (8,9 % dažnis). Nė vienam pacientui nepasireiškė \geq 3-iojo sunkumo laipsnio reiškinio. 66 iš 365 Alecensa vartojusių pacientų (18 %) nustatytas retesnis kaip 50 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis po dozės suvartojimo. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu 15 % Alecensa vartojusių pacientų nustatytas retesnis kaip 50 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnis po dozės suvartojimo, lyginant su tokio reiškinio pasireiškimu 20 % vartojusiųjų krizotinibo. Pacientams, kuriems pasireiškia simptominė bradikardija, gydymą reikia koreguoti kaip nurodyta 4.2 ir 4.4 skyriuose pateiktose rekomendacijose. Nė vienu atveju pasireiškusių bradikardijai Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo.

Sunki mialgija ir KFK aktyvumo padidėjimas

Visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu Alecensa vartojusiems pacientams nustatyta mialgijos atvejų (28 %), įskaitant raumenų skausmo (22 %) ir raumenų bei skeleto skausmo (7,4 %) atvejus. Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, o trims pacientams (0,7 %) pasireiškė 3-iojo laipsnio reiškiniai. Dėl pasireiškusių šių nepageidaujamų reiškiniai Alecensa dozę reikėjo koreguoti tik dviem pacientams (0,5 %); tačiau dėl šių mialgijos pasireišimo atvejų Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo. Visų Alecensa klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu KFK aktyvumo padidėjimas nustatytas 43 % iš 362 pacientų, kuriems laboratoriškai buvo tirtas KFK aktyvumas. 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo dažnis buvo 3,7 %. Laiko iki 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo pasireišimo mediana visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu buvo 14 dienų. Dėl pasireiškusio KFK aktyvumo padidėjimo dozę prirėkė koreguoti 3,2 % pacientų; tačiau dėl pasireiškusio KFK aktyvumo padidėjimo Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo. Klinikinio tyrimo BO28984 metu sunkių mialgijos atvejų nenustatyta. Pagrindžiamoji III fazės klinikinio tyrimo BO28984 (ALEX) metu 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo atveju nustatyta 2,6 % Alecensa vartojusių pacientų ir 1,3 % vartojusiųjų krizotinibo; o laiko iki 3-iojo laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo pasireišimo mediana buvo atitinkamai 27,5 dienos bei 369 dienos.

Poveikis virškinimo traktui

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos virškinimo traktui buvo vidurių užkietėjimas (35 %), pykinimas (19 %), viduriavimas (16 %) ir vėmimas (11 %). Daugelis šių atvejų buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo; nustatyta šių 3-iojo sunkumo laipsnio reiškiniai: viduriavimas (0,7 %), pykinimas (0,5 %) ir vėmimas (0,2 %). Dėl šių atvejų pasireišimo Alecensa vartojimo nutraukti nereikėjo. Laiko iki vidurių užkietėjimo, pykinimo, viduriavimo ir (arba) vėmimo pasireišimo

pradžios mediana visų klinikinių tyrimų (NP28761, NP28673, BO28984) metu buvo 21 diena. Po pirmojo gydymo mėnesio šių reiškinių pasireiškimo dažnis mažėjo. III fazės klinikinio tyrimo BO28984 metu vienam pacientui (0,2 %) Alecensa vartojusiųjų grupėje pasireiškė 4-ojo laipsnio pykinimo atvejis, o 3-iojo bei 4-ojo laipsnių pykinimo, vėmimo ir viduriavimo atvejų dažnis krizotinibo vartojusių pacientų grupėje buvo atitinkamai 3,3 %, 3,3 % ir 2,0 %.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitorius; ATC kodas – L01XE36.

Veikimo mechanizmas

Alektinibas yra labai selektyvus ir stiprus ALK bei RET tirozino kinazės inhibitorius. Iiklinikinių tyrimų duomenimis, ALK tirozino kinazės aktyvumo slopinimas sukėlė nuoseklių signalų perdavimo mechanizmų (įskaitant STAT 3 ir PI3K/AKT) blokavimą bei skatino vėžinių ląstelių žūtį (apoptozę).

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys su teigiamu ALK rodmeniu

Anksčiau negydyti pacientai

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

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

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

Atliekant pirminę duomenų analizę, buvo pasiekta pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis, t. y., nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis tyrėjų įvertintas ILNP rodiklis. Tyrimo veiksmingumo duomenų apibendrinimas pateikiamas 4 lentelėje, o tyrėjų įvertintų ILNP rodiklių *Kaplan-Meier* kreivė pateikiama 1 pav.

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

	Krizotinibas N = 151	Alecensa N = 152
Stebėjimo trukmės mediana (mėnesiais)	17,6 (ribos 0,3 – 27,0)	18,6 (ribos 0,5 – 29,0)
Pagrindinis veiksmingumo rodmuo		
ILNP (TYR) Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	102 (68 %)	62 (41 %)
Trukmės mediana (mėnesiais) [95 % PI]	11,1 [9,1; 13,1]	NĮ [17,7; NĮ]
RS [95 % PI] Stratifikuota <i>log-rank</i> p reikšmė		0,47 [0,34; 0,65] p < 0,0001
Antriniai veiksmingumo rodmenys		
ILNP (NVK)* Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	92 (61 %)	63 (41 %)
Trukmės mediana (mėnesiais) [95 % PI]	10,4 [7,7; 14,6]	25,7 [19,9; NĮ]
RS [95 % PI] Stratifikuota <i>log-rank</i> p reikšmė		0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001
Laikas iki metastazių CNS progresavimo (NVK)*, ** Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)

	Krizotinibas N = 151	Alecensa N = 152
Priežasciai specifinis RS [95 % PI] Stratifikuota <i>log-rank</i> p reikšmė		0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001
Kumuliacinis metastazių CNS progresavimo dažnis per 12 mėnesių (NVK) [95 % PI]	41,4 % [33,2; 49,4]	9,4 % [5,4; 14,7]
OAD (TYR)*, *** Pacientai, kuriems nustatytas atsakas, n (%) [95 % PI]	114 (75,5 %) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Bendrasis išgyvenimas* Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius, n (%) Trukmės mediana (mėnesiais) [95 % PI] RS [95 % PI]	40 (27 %) NĮ [NĮ; NĮ]	35 (23 %) NĮ [NĮ; NĮ]
Atsako trukmė (TYR) Trukmės mediana (mėnesiais) [95 % PI]	N = 114 11,1 [7,9; 13,0]	N = 126 NĮ [NĮ; NĮ]
CNS-OAD pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojamų metastazių CNS Pacientai, kuriems nustatytas CNS atsakas, n (%) [95 % PI] CNS-VA, n (%) CNS-AT, mediana (mėnesiais) [95 % PI]	N = 22 11 (50,0 %) [28,2; 71,8] 1 (5 %) 5,5 [2,1, 17,3]	N = 21 17 (81,0 %) [58,1; 94,6] 8 (38 %) 17,3 [14,8, NĮ]
CNS-OAD pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojamų ir neišmatuojamų metastazių CNS (NVK) Pacientai, kuriems nustatytas CNS atsakas, n (%) [95 % PI] CNS-VA n (%) CNS-AT, mediana (mėnesiais) [95 % PI]	N = 58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0] 5 (9 %) 3,7 [3,2, 6,8]	N = 64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5] 29 (45 %) NĮ [17,3, NĮ]

* Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys yra hierarchinės duomenų analizės dalis.

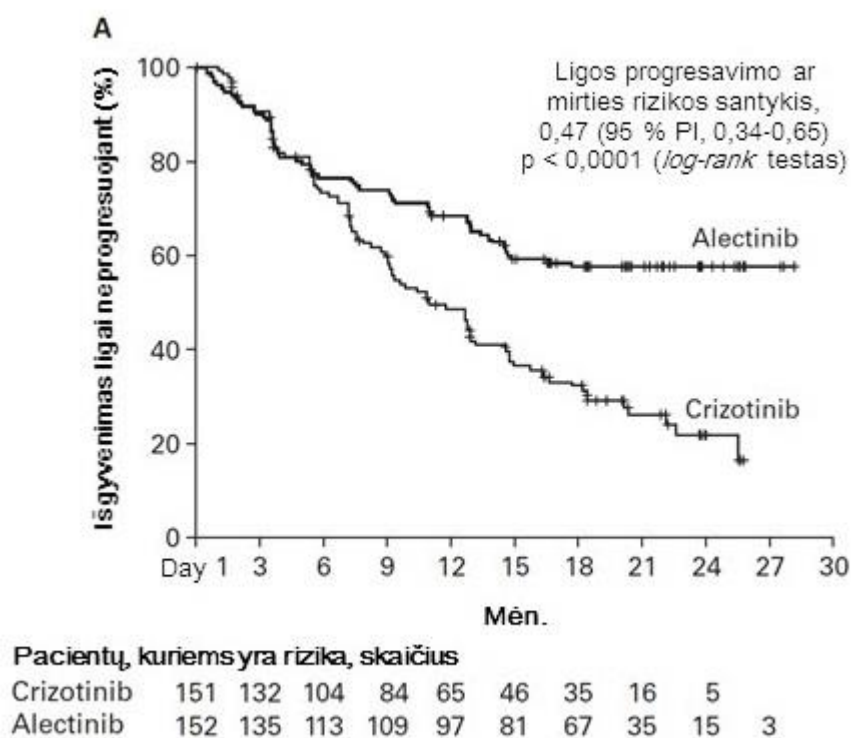
** Metastazių CNS progresavimo, sisteminio progresavimo ir mirčių konkurencinė rizikos analizė, kai šie reiškiniai yra konkuruojantys.

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

AT – atsako trukmė; CNS – centrinę nervų sistema; ILNP – išgyvenimas ligai neprogresuojant; NĮ – neįvertinamas; NVK – Nepriklausomas vertinimo komitetas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TYR – tyrėjas; VA – visiškas atsakas.

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

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



Anksčiau krizotinibu gydyti pacientai

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

NP28673 tyrimas

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

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

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

NP28761 tyrimas

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

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

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

NP28673 ir NP28761 tyrimų metu nustatytų pagrindinių veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta 5 lentelėje. Apibendrintos centrinės nervų sistemos (CNS) vertinamųjų baigčių analizės santrauka pateikta 6 lentelėje.

5 lentelė. NP28673 ir NP28761 tyrimų veiksmingumo rezultatai

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbicija

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

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

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

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

Pasiskirstymas

Alektinibas ir pagrindinis jo metabolitas M4 stipriai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 99 %), ir tai nepriklauso nuo veikliosios medžiagos koncentracijos. Susidarius kliniškai reikšmingoms

koncentracijoms, alektinibo ir M4 metabolito koncentracijų žmogaus kraujyje ir plazmoje santykių vidurkiai *in vitro*, atitinkamai, yra 2,64 ir 2,50.

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

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

Biotransformacija

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

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

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

Eliminacija

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

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

Farmakokinetikos rodikliai ypatingų populiacijų pacientams

Sutrikusi inkstų veikla

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

Sutrikusi kepenų veikla

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

Alektinibo ir M4 metabolito farmakokinetika nebuvo tirta pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas.

Amžiaus, kūno svorio, rasės ir lyties įtaka

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninis poveikis

Alecensa kancerogeninio potencialo tyrimai neatlikti.

Mutageninis poveikis

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

Vaisingumo sutrikdymas

Alecensa poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Bendrojo toksinio poveikio tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių reprodukciniams organams nenustatyta. Pastarieji tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, kai ekspozicijos gyvūnams buvo lygios arba, atitinkamai, 2,6 karto ir 0,5 karto didesnės nei žmogaus organizme susidaranti ekspozicija (išmatuota pagal AUC), skiriant rekomenduojamą 600 mg du kartus per parą dozę.

Teratogeninis poveikis

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

Kitas poveikis

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

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas

Hidroksipropilceliuliozė

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

Karmeliozės kalcio druska

Kapsulės kevalas

Hipromeliozė

Karagenanas

Kalio chloridas

Titano dioksidas (E171)

Kukurūzų krakmolas

Karnaubo vaškas

Spausdinimo rašalas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Indigokarminas (E132)

Karnaubo vaškas

Baltasis šelakas

Glicerolio monooleatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės:

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

Buteliukai:

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

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

Pakuotės dydis: 240 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. vasario 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. kovo 15 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

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

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
Alektinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

224 (4 pakuotės po 56) kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

alecensa

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
TARPINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
Alektinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

56 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

alecensa

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
Alektinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
Alektinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

240 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

alecensa

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės
Alektinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

240 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1169/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Alecensa 150 mg kietosios kapsulės

Alektinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Alecensa ir kam jis vartojamas

Kas yra Alecensa

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

Kam Alecensa vartojamas

Alecensa vartojamas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra tam tikro tipo plaučių vėžys, vadinamas „nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu“ („NSLPV“). Vaistas vartojamas pacientams, kurių plaučių vėžys:

- turi „teigiamą ALK rodmenį“ – tai reiškia, kad vėžio ląstelėse tam tikrame gene, kuris gamina fermentą, vadinamą ALK (anaplazinės limfomos kinaze), yra koduojama klaidinga informacija; žr. toliau poskyrį „Kaip Alecensa veikia“;
- ir yra išplitęs.

Alecensa Jums gali būti paskirtas kaip pirmaeilis plaučių vėžio gydymas arba tuomet, jeigu Jums anksčiau buvo skirtas gydymas vaistu, kurio sudėtyje yra krizotinibo.

Kaip Alecensa veikia

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Alecensa

Alecensa vartoti negalima:

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

- jeigu Jums nustatytas paveldimas sutrikimas, vadinamas „galaktozės netoleravimu“, „įgimtu laktazės stygiumi“ arba „gliukozės ir galaktozės malabsorbcija“.

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

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

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

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

Padidėjęs jautrumas saulės šviesai

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kraujo ir kiti tyrimai

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

Kiti vaistai ir Alecensa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip pat svarbu pasakyti apie be recepto įsigytus vaistus ir augalinius preparatus. Tai

reikalinga todėl, kad Alecensa vartojimas gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Be to, kai kurių kitų vaistų vartojimas gali įtakoti Alecensa poveikį.

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

- digoksiną, širdies veiklos sutrikimams gydyti skiriamą vaistą;
- dabigatraną, skiriamą gydyti nuo kraujo krešulių susidarymo;
- metotreksatą, vartojamą tam tikro tipo vėžiui ar autoimuninėms ligoms (pvz., reumatoidiniam artritui) gydyti;
- nilotinibą, vartojamą tam tikro tipo vėžiui gydyti;
- lapatinibą, vartojamą tam tikro tipo krūties vėžiui gydyti;
- mitoksantroną, vartojamą tam tikro tipo vėžiui ar autoimuninėms ligoms (pvz., išsėtinei sklerozei) gydyti;
- everolimuzą, vartojamą tam tikro tipo vėžiui gydyti arba siekiant apsaugoti nuo to, kad organizmo imuninė sistema neatmestų persodintų inkstų, širdies ar kepenų;
- sirolimuzą, vartojamą siekiant apsaugoti nuo to, kad organizmo imuninė sistema neatmestų persodintų inkstų, širdies ar kepenų;
- topotekaną, tam tikro tipo vėžiui gydyti skiriamą vaistą;
- AIDS ar ŽIV infekcijai gydyti vartojamus vaistus (pvz., ritonavirą, sakvinavirą);
- infekcijoms gydyti vartojamus vaistus, įskaitant vaistus nuo grybelių sukeltų infekcijų (priešgrybelinius vaistus, pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą, pozakonazolą) ir tam tikro tipo bakterinėms infekcijoms gydyti skirtus vaistus (antibiotikus, pavyzdžiui, telitromiciną);
- jonažolės preparatus, depresijai gydyti skirtus augalinius preparatus;
- priepuoliams ar traukuliams slopinti vartojamus vaistus (vaistus nuo epilepsijos, pavyzdžiui, fenitoiną, karbamazepiną ar fenobarbitalį);
- tuberkuliozei gydyti vartojamus vaistus (pvz., rifampiciną, rifabutiną);
- nefazodoną, depresijai gydyti skirtą vaistą.

Geriamieji kontraceptikai

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

Alecensa vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo Alecensa metu turite atsargiai vartoti greipfrutų sulčių ar valgyti greipfrutų ar aitriųjų apelsinų, kadangi jie gali pakeisti Alecensa kiekį Jūsų organizme.

Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis – informacija moterims

Kontracepcija – informacija moterims

- Šio vaisto vartojimo metu Jums negalima pastoti. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, Jūs privalote naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones vaisto vartojimo metu ir dar bent 3 mėnesius po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums ir Jūsų partneriui tinkamų kontracepcijos metodų. Jeigu vartojate Alecensa tuo pat metu, kai geriate kontraceptinių tablečių, pastarųjų poveikis gali būti mažiau veiksmingas.

Nėštumas

- Alecensa negalima vartoti nėštumo metu. Taip yra todėl, kad vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui.
- Jeigu pastotumėte vaisto vartojimo metu arba per 3 mėnesius nuo paskutiniosios vaisto dozės vartojimo, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.

Žindymo laikotarpis

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Alecensa sudėtyje yra laktozės

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

Alecensa sudėtyje yra natrio

Rekomenduojamoje Alecensa paros dozėje (1 200 mg) yra 48 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Alecensa

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

Kokią dozę vartoti

- Rekomenduojama dozė yra 4 kapsulės (po 600 mg) du kartus per parą.
- Tai reiškia, kad kiekvieną dieną turite suvartoti iš viso 8 kapsules (1200 mg).
- Kartais, jeigu pasijustumėte negerai, gydytojas gali skirti mažesnę dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Kaip vartoti vaisto

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

Jeigu po Alecensa vartojimo pasireikštų vėmimas

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

Ką daryti pavartojus per didelę Alecensa dozę?

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

Pamiršus pavartoti Alecensa

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

Nustojus vartoti Alecensa

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus.

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

- Jūsų odos ar akių baltymų pageltimas, viršutinės dešinėsios pilvo pusės skausmas, patamsėjęs šlapimas, niežtinti oda, mažesnis alkio pojūtis nei įprastai, pykinimas ar vėmimas, nuovargio jausmas, greitesnis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas nei paprastai (tai gali būti kepenų sutrikimo požymiai).
- Nauji ar pasunkėję raumenų sutrikimų požymiai, įskaitant nepaaiškinamą raumenų skausmą ar nepraeinantį raumenų skausmą, raumenų gėlą ar silpnumą (tai gali būti raumenų sutrikimų požymiai).
- Alpimas, galvos svaigimas ar sumažėjęs kraujospūdis (tai gali būti sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio požymiai).
- Nauji ar pasunkėję simptomai, įskaitant apsunkintą kvėpavimą, dusulį, kosulį su skrepliu ar be jo ir karščiavimą – šie simptomai gali būti panašūs į Jūsų plaučių vėžio sukeltus požymius (tai gali būti plaučių uždegimo – pneumonito – požymiai). Vartojant Alecensa gali pasireikšti sunkus ar gyvybei pavojų keliantis plaučių uždegimas.

Kitas šalutinis poveikis

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

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pakitę inkstų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys (padidėjusi kreatinino koncentracija);
- neryškus matymas, apakimas, juodi taškai ar baltos dėmės regėjimo lauke ir dvejinimasis akyse (akių sutrikimai);
- pakitę kepenų ligą ar kaulų sutrikimus rodančių kraujo tyrimų rodmenys (padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas);
- burnos ertmės gleivinės uždegimas;
- padidėjęs jautrumas saulės šviesai – Alecensa vartojimo metu ir dar 7 paras po gydymo pabaigos pernelyg ilgai nebūkite saulės šviesoje. Siekiant apsaugoti nuo nudegimo saulėje, Jums reikia naudoti apsauginį kremą ir lūpų balzamą nuo saulės (kurių apsaugos nuo saulės faktorius [SPF] yra 50 ar didesnis);
- pakitęs skonio pojūtis;
- greitai silpnėjanti inkstų veikla (inkstų veiklos sutrikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Alecensa

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Alecensa sudėtis

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

Alecensa išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2018 m. kovo mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

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