

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει alectinib υδροχλωρικό, ισοδύναμο με 150 mg alectinib.

Έκδοχο (α) με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 33,7 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 6 mg νατρίου (ως λαουρυλοθειικό νάτριο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Σκληρό λευκό καψάκιο μήκους 19,2 mm, το οποίο φέρει τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «ALE» στο κάλυμμα και την ένδειξη «150 mg» στο κύριο μέρος του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Alecensa ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).

Το Alecensa ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Alecensa θα πρέπει να ξεκινάει και να παρακολουθείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Για την επιλογή των ασθενών με ALK-θετικό ΜΜΚΠ απαιτείται επικυρωμένη δοκιμασία ALK. Η κατάσταση του (ALK)-θετικού ΜΜΚΠ θα πρέπει να προσδιοριστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Alecensa.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Alecensa είναι 600 mg (τέσσερα καψάκια των 150 mg) λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως μαζί με τροφή (συνολική ημερήσια δόση 1200 mg).

Οι ασθενείς με υποκείμενη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) θα πρέπει να λαμβάνουν αρχική δόση 450 mg που λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως μαζί με τροφή (συνολική ημερήσια δόση 900 mg).

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με Alecensa θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Σε περίπτωση παράλειψης μίας προγραμματισμένης δόσης του Alecensa, οι ασθενείς μπορούν να αναπληρώσουν τη συγκεκριμένη δόση εκτός εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 6 ωρών. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να παίρνουν δύο δόσεις ταυτόχρονα για να αναπληρώσουν τη δόση που έχουν παραλείψει. Σε περίπτωση εμέτου μετά από τη λήψη της δόσης του Alecensa, οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή, ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Alecensa. Η δόση του Alecensa θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά ανά 150 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την ανεκτικότητα. Η θεραπεία με Alecensa θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά στην περίπτωση που οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν τη δόση των 300 mg δύο φορές ημερησίως.

Συστάσεις για την τροποποίηση της δόσης παρέχονται στους παρακάτω Πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1 Πρόγραμμα μείωσης δόσης

Πρόγραμμα μείωσης δόσης	Επίπεδο δόσης
Δόση	600 mg δύο φορές ημερησίως
Πρώτη μείωση δόσης	450 mg δύο φορές ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	300 mg δύο φορές ημερησίως

Πίνακας 2 Συμβουλές τροποποίησης δόσης για συγκεκριμένες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)

Βαθμός κατά CTCAE	Θεραπεία με Alecensa
ILD/ πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού σοβαρότητας	Άμεση διακοπή θεραπείας και οριστική διακοπή Alecensa εφόσον δεν έχει ταυτοποιηθεί άλλο πιθανό αίτιο ILD/ πνευμονίτιδας.
Αύξηση της ALT ή της AST Βαθμού ≥ 3 (> 5 φορές του ULN) με ολική χολερυθρίνη ≤ 2 φορές του ULN	Προσωρινή αναστολή μέχρι να σημειωθεί αποκατάσταση στις αρχικές τιμές ή \leq Βαθμού 1 (≤ 3 φορές του ULN), στη συνέχεια επανέναρξη με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 1).
Αύξηση της ALT ή της AST Βαθμού ≥ 2 (> 3 φορές του ULN) με αύξηση ολικής χολερυθρίνης > 2 φορές του ULN επί απουσίας χολόστασης ή αιμόλυσης	Οριστική διακοπή του Alecensa.
Βραδυκαρδία ^a Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 (συμπτωματική, ενδέχεται να είναι σοβαρή και ιατρικά σημαντική, ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση)	<p>Προσωρινή αναστολή μέχρι αποκατάστασης σε \leq Βαθμού 1 (ασυμπτωματική) βραδυκαρδία ή σε καρδιακό ρυθμό ≥ 60 bpm. Αξιολόγηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.</p> <p>Εάν ταυτοποιηθεί κάποιο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στη βραδυκαρδία και διακοπεί, ή γίνει προσαρμογή της δόσης αυτού, συνεχίστε στην προηγούμενη δόση μόλις σημειωθεί αποκατάσταση σε \leq Βαθμού 1 (ασυμπτωματική) βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ≥ 60 bpm.</p> <p>Εάν δεν ταυτοποιηθεί κάποιο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν, ή εάν τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν διακοπούν ή δεν τροποποιηθεί η δόση αυτών, συνεχίστε με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 1) μόλις σημειωθεί αποκατάσταση σε \leq Βαθμού 1 (ασυμπτωματική) βραδυκαρδία ή καρδιακή συχνότητα ≥ 60 bpm.</p>

Βαθμός κατά CTCAE	Θεραπεία με Alecensa
Βραδυκαρδία ^a Βαθμού 4 (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση)	Οριστική διακοπή εάν δεν ταυτοποιηθεί συγχροηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Εάν ταυτοποιηθεί κάποιο συγχροηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και διακοπεί, ή γίνει προσαρμογή της δόσης αυτής, συνεχίστε σε μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 1) μόλις σημειωθεί αποκατάσταση σε \leq Βαθμού 1 (ασυμπτωματική) βραδυκαρδία ή καρδιακή συχνότητα \geq 60 bpm, με συχνή παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά. Οριστική διακοπή σε περίπτωση επανεμφάνισης.
Αύξηση CPK >5 φορές του ULN	Προσωρινή αναστολή μέχρι αποκατάστασης στις αρχικές τιμές ή σε \leq 2,5 φορές του ULN, μετά συνέχιση στην ίδια δόση.
Αύξηση CPK >10 φορές του ULN ή δεύτερη εμφάνιση αύξησης CPK >5 φορές του ULN	Προσωρινή αναστολή μέχρι αποκατάστασης στις αρχικές τιμές ή σε \leq 2,5 φορές του ULN, μετά συνέχιση σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αιμολυτική αναιμία με αιμοσφαιρίνη < 10 g/dL (Βαθμός \geq 2)	Προσωρινή αναστολή μέχρι την αποδρομή, μετά συνέχιση σε μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 1).

ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπартική αμινοτρανσφεράση, CPK = κρεατινική φωσφοκινάση, CTCAE= Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI), ILD = διάμεση πνευμονοπάθεια, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο
^aΚαρδιακός ρυθμός μικρότερος από 60 παλμούς ανά λεπτό (bpm).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με υποκείμενη ήπια (Child-Pugh A) ή σοβαρή (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με υποκείμενη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) θα πρέπει να λαμβάνουν αρχική δόση 450 mg λαμβανόμενη δύο φορές ημερησίως (συνολική δόση 900 mg) (βλ. παράγραφο 5.2). Για όλους τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση (π.χ. δείκτες της ηπατικής λειτουργίας), βλέπε παράγραφο 4.4.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Alecensa δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η αποβολή του alectinib μέσω των νεφρών είναι αμελητέα, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (\geq 65 ετών)

Τα περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Alecensa σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν υποδεικνύουν ότι απαιτείται τροποποίηση δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alecensa σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ακραίο σωματικό βάρος (>130 κιλά)

Παρόλο που οι φαρμακοκινητικές (ΦΚ) προσομοιώσεις για το Alecensa δεν υποδεικνύουν χαμηλή έκθεση σε ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος (δηλ. >130 κιλά), το alectinib κατανέμεται ευρέως και οι κλινικές μελέτες του alectinib έχουν εντάξει ασθενείς με εύρος σωματικού βάρους μεταξύ 36,9–123 κιλών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 130 κιλών.

Τρόπος χορήγησης

Το Alecensa είναι για χρήση από του στόματος. Τα σκληρά καψάκια Alecensa θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, και δεν πρέπει να ανοίγονται ή να διαλύονται. Πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο alectinib ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα

Περιστατικά ILD/ πνευμονίτιδας έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Alecensa (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα εκ του αναπνευστικού ενδεικτικά πνευμονίτιδας. Το Alecensa θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ILD/ πνευμονίτιδα και θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση που δεν έχει ταυτοποιηθεί κανένα άλλο πιθανό αίτιο ILD/ πνευμονίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που συμμετείχαν σε βασικές κλινικές μελέτες με το Alecensa σημειώθηκαν αυξήσεις στις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) μεγαλύτερες από 5 φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) καθώς και αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από 3 φορές του ULN (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία αυτών των συμβάντων σημειώθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας. Στις βασικές κλινικές μελέτες του Alecensa αναφέρθηκε ότι τρεις ασθενείς με Βαθμού 3-4 αυξήσεις στα επίπεδα των AST/ALT είχαν φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη. Ταυτόχρονα αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ή της AST μεγαλύτερες από ή ίσες με 3 φορές επί το ULN και επίπεδα ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερα από ή ίσα με 2 φορές επί το ULN, με φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, εκδηλώθηκαν σε έναν ασθενή υπό θεραπεία στις κλινικές μελέτες του Alecensa.

Η ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ALT, της AST, και της ολικής χολερυθρίνης θα πρέπει να ελέγχεται κατά την έναρξη της θεραπείας και έπειτα κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας. Στη συνέχεια, η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά διαστήματα, καθώς τα συμβάντα ενδέχεται να σημειωθούν μετά από 3 μήνες, με συχνότερο έλεγχο σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης και της χολερυθρίνης. Βάσει της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, η χορήγηση του Alecensa θα πρέπει να ανασταλεί και να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση, ή να διακοπεί οριστικά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή μυαλγία και αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK)

Μυαλγία ή μυοσκελετικός πόνος αναφέρθηκε σε ασθενείς στις βασικές μελέτες με το Alecensa, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού 3 (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυξήσεις στα επίπεδα της CPK σημειώθηκαν στις βασικές μελέτες με το Alecensa συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού 3 (βλ. παράγραφο 4.8). Ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση των επιπέδων της CPK σε Βαθμού 3 ήταν 14 ημέρες στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984).

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν τυχόν ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία. Τα επίπεδα της CPK θα πρέπει να αξιολογούνται κάθε δύο εβδομάδες για τον πρώτο μήνα της θεραπείας και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις στους ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα. Βάσει της βαρύτητας της αύξησης των επιπέδων της CPK, η χορήγηση του Alecensa θα πρέπει να ανασταλεί, κατόπιν να συνεχιστεί ή να μειωθεί η δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Βραδυκαρδία

Συμπτωματική βραδυκαρδία μπορεί να εμφανιστεί με το Alecensa (βλ. παράγραφο 4.8). Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε περίπτωση ασυμπτωτικής βραδυκαρδίας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτωματική βραδυκαρδία ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα, τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και τα αντι-υπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να αξιολογούνται και η θεραπεία με Alecensa θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5, «Υποστρώματα P-gr» και «Υποστρώματα BCRP»).

Αιμολυτική αναιμία

Αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί με το Alecensa (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 10 g/dL και υπάρχει υποψία αιμολυτικής αναιμίας, διακόψτε προσωρινά το Alecensa και ξεκινήστε τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο. Εάν επιβεβαιωθεί η αιμολυτική αναιμία, συνεχίστε το Alecensa με μειωμένη δόση μετά την αποδρομή, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Περιπτώσεις γαστρεντερικών διατρήσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο (π.χ. ιστορικό εκκολπωματίτιδας, μεταστάσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα, ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικού προϊόντος με αναγνωρισμένο κίνδυνο γαστρεντερικής διάτρησης), που έλαβαν θεραπεία με alectinib. Η διακοπή του Alecensa σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να εξετάζεται. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των γαστρεντερικών διατρήσεων και να ζητούν συμβουλή ταχέως σε περίπτωση εμφάνισης.

Φωτοευαισθησία

Φωτοευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία έχει αναφερθεί με τη χορήγηση του Alecensa (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια λήψης Alecensa, και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς η χρήση αντιηλιακού ευρέως φάσματος Υπεριώδους Α (UVA)/ Υπεριώδους Β (UVB) ακτινοβολίας και προστατευτικού βαλσάμου χειλιών (δείκτης αντιηλιακής προστασίας, sun protection factor [SPF] ≥ 50) ώστε να συνεισφέρουν στην προστασία από πιθανό ηλιακό έγκαυμα.

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Το Alecensa ενδέχεται να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μεθόδους αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη τελευταία δόση του Alecensa (βλ. παράγραφο 4.5, 4.6 και 5.3).

Δυσανεξία στη λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, μίας συγγενούς ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 48 mg νατρίου ανά ημερήσια δόση (1200 mg), που αντιστοιχεί στο 2,4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα, σύμφωνα με τον ΠΟΥ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο alectinib

Βάσει *in vitro* δεδομένων, το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο το οποίο μεσολαβεί στο μεταβολισμό τόσο του alectinib όσο και του κύριου ενεργού μεταβολίτη M4, και το CYP3A συνεισφέρει στο 40% - 50% του συνολικού ηπατικού μεταβολισμού. Το M4 έχει επιδείξει παρόμοια *in vitro* δραστηριότητα και δραστηριότητα έναντι της ALK.

Επαγωγείς CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών από του στόματος δόσεων 600 mg ριφαμπικίνης μία φορά ημερησίως, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, με μία από του στόματος εφάπαξ δόση 600 mg alectinib μείωσε τις C_{max} και AUC_{inf} του alectinib έως 51% και 73% φορές αντίστοιχα και αύξησε το M4 C_{max} και AUC_{inf} 2,20 και 1,79 φορές αντίστοιχα. Η επίδραση στη συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4 ήταν μικρή μειώνοντας τη, C_{max} και την AUC_{inf} έως 4% και 18% αντίστοιχα. Βάσει των επιδράσεων στη συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Alecensa συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A. Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς επαγωγείς CYP3A (συμπεριλαμβανομένων των, αλλά όχι περιοριζόμενων στις καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και του βοτάνου St. John (Hypericum perforatum)).

Αναστολείς CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών από του στόματος δόσεων 400 mg ποσακοναζόλης δύο φορές ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, με μία από του στόματος εφάπαξ δόση 300 mg alectinib αύξησε την έκθεση του alectinib C_{max} και AUC_{inf} κατά 1,18 και 1,75 φορές αντίστοιχα, και μείωσε το M4 C_{max} και AUC_{inf} κατά 71% και 25% φορές αντίστοιχα. Η επίδραση στη συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4 ήταν μικρή, μειώνοντας τη C_{max} κατά 7% και αυξάνοντας την AUC_{inf} 1,36-φορές. Βάσει των επιδράσεων στη συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Alecensa συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A. Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς CYP3A (συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων, αλλά όχι περιοριζόμενων σε σεριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, νεφαζοδόνη, του γκρέιπφρουτ ή των πορτοκαλιών Σεβίλλης).

Φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το γαστρικό pH

Πολλαπλές δόσεις εσομπεραζόλης, ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, στα 40 mg άπαξ ημερησίως, επέδειξε μη κλινικά σχετική επίδραση στη συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Alecensa συγχορηγείται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ. ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων ή αντιόξινα).

Επίδραση των μεταφορέων στη διάθεση του alectinib

Το M4 αποτελεί υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Καθώς το alectinib αναστέλει τη P-gp, δεν αναμένεται η συγχορηγούμενη αγωγή με αναστολείς της P-gp να έχει σχετική επίδραση στην έκθεση στο M4.

Επιδράσεις του alectinib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα CYP

In vitro, το alectinib και το M4 επιδεικνύουν ασθενή εξαρτώμενη από το χρόνο αναστολή του CYP3A4, και το alectinib επιδεικνύει ασθενές ενδεχόμενο επαγωγής του CYP3A4 και του CYP2B6 σε κλινικές συγκεντρώσεις.

Πολλαπλές δόσεις 600 mg alectinib δεν έχουν καμία επίδραση στην έκθεση στη μιδαζολάμη (2mg), ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για συγχορηγούμενα υποστρώματα του CYP3A.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο κίνδυνος επαγωγής του CYP2B6 και των ρυθμιζόμενων από τον υποδοχέα X του πρεγνάνιου (Pregnane X Receptor, PXR) ενζύμων εκτός του CYP3A4. Η

αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί.

Υποστρώματα P-gr

In vitro, το alectinib και ο μείζων ενεργός μεταβολής του M4 είναι αναστολείς του μεταφορέα εκροής P-gr. Επομένως, το alectinib και το M4 ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων της P-gr. Όταν το Alecensa συγχωρηγείται με υποστρώματα της P-gr (π.χ. διγοξίνη, dabigatran etexilate, τοποτεκάνη, sirolimus, everolimus, νιλοτινίμη και λαπατινίμη), συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

Υποστρώματα πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP)

In vitro, το alectinib και το M4 είναι αναστολείς του μεταφορέα εκροής της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Επομένως, το alectinib και το M4 ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων της BCRP. Όταν το Alecensa συγχωρηγείται με υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, μιτοξανθρόνη, τοποτεκάνη και λαπατινίμη), συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα /αντισύλληψη

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα συμβουλεύονται ώστε να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alecensa. Οι γυναίκες ασθενείς με αναπαραγωγική ικανότητα που λαμβάνουν το Alecensa πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από τη τελευταία δόση του Alecensa (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα ή υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων για τη χρήση του alectinib σε έγκυες γυναίκες. Βάσει του μηχανισμού δράσης του, το alectinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι γυναίκες ασθενείς οι οποίες μένουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της αγωγής με το alectinib ή κατά τη διάρκεια 3 μηνών μετά από τη τελευταία δόση του Alecensa, θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον γιατρο τους και θα πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνητική βλάβη στο έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το alectinib και/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι μητέρες θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Alecensa.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση του alectinib. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα των ανδρών και των γυναικών σε γενικές τοξικολογικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Alecensa έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή λειτουργία μηχανών καθώς οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτωματική βραδυκαρδία (π.χ. συγκοπή, ζάλη, υπόταση) ή διαταραχές της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alecensa (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο Alecensa 405 ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ΜΜΚΠ που συμμετείχαν σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ (BO28984) και σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙ μονού σκέλους (NP28761, NP28673). Αυτοί οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 600 mg δύο φορές την ημέρα. Στις κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ (NP28761, NP28673, N = 253), η μέση διάρκεια έκθεσης στο Alecensa ήταν 11,2 μήνες. Στη BO28984 (ALEX, N = 152) η μέση διάρκεια έκθεσης στο Alecensa ήταν 28,1 μήνες, ενώ η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο crizotinib ήταν 10,8 μήνες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) ($\geq 20\%$) ήταν η δυσκοιλιότητα, η μυαλγία, το οίδημα, η αναιμία, το εξάνθημα, η αυξημένη χολερυθρίνη και η ναυτία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 απαριθμεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν Alecensa σε 2 κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ (NP28761, NP28673) και μια κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ (BO28984 , ALEX) και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας, και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας και βαρύτητας. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) στις κλινικές μελέτες του Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984, N=405) και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ADRs) (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)	Κατηγορία συχνότητας (βαθμοί 3-4)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία ¹⁾	Πολύ συχνές	Συχνές
Αιμολυτική αναιμία ²⁾	Όχι συχνές	-*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Δυσγευσία ³⁾	Συχνές	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές		
Διαταραχές της όρασης ⁴⁾	Πολύ Συχνές	-*
Καρδιακές διαταραχές		
Βραδυκαρδία ⁵⁾	Πολύ Συχνές	-*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Στοματίτιδα ⁶⁾	Συχνές	-*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Αυξημένη AST	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη ALT	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη χολερυθρίνη ⁷⁾	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ⁸⁾	Συχνές	Όχι συχνές
Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη ⁹⁾	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Εξάνθημα ¹⁰⁾	Πολύ συχνές	Συχνές
Φωτοευαισθησία	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μυαλγία ¹¹⁾	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Οξεία νεφρική βλάβη	Συχνές	Συχνές**
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές	Όχι συχνές**
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Οίδημα ¹²⁾	Πολύ συχνές	Συχνές

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ADRs) (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)	Κατηγορία συχνότητας (βαθμοί 3-4)
Παρακλινικές Εξετάσεις		
Αυξημένο σωματικό βάρος	Πολύ Συχνές	Όχι συχνές

*Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4

**Συμπεριλαμβάνει ένα συμβάν Βαθμού 5

- 1) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αναιμίας και μειωμένης αιμοσφαιρίνης
- 2) Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία και δυο περιστατικά που υποδηλώνουν αιμολυτική αναιμία έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές. Οι ακόλουθες μελέτες (N = 716) έχουν συμπεριληφθεί στον υπολογισμό της συχνότητας: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 κούρτη Α, YO29449.
- 3) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών δυσγευσίας, υπογευσίας και διαταραχής της γεύσης
- 4) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών θαμπής όρασης, μειωμένης όρασης, εξιδρώματος του υαλοειδούς σώματος, μειωμένης οπτικής οξύτητας, ασθenoπίας, διπλωπίας, φωτοφοβίας και φωταψίας
- 5) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών βραδυκαρδίας και φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας
- 6) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών στοματίτιδας και στοματικού έλκους
- 7) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αυξημένης χολερυθρίνης αίματος, υπερχολερυθριναιμίας, αυξημένης συζευγμένης χολερυθρίνης και αυξημένης μη συζευγμένης χολερυθρίνης αίματος
- 8) αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αναφέρθηκε στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και στις βασικές κλινικές δοκιμές φάσης II και φάσης III.
- 9) συμπεριλαμβανομένων δύο ασθενών με αναφορά όρου MedDRA φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης καθώς και ενός ασθενούς με αναφορά αυξημένων επιπέδων AST και ALT Βαθμού 4, ο οποίος είχε τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με τη βιοψία ήπατος
- 10) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, ερυθρήματος, γενικευμένου εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, κνησμώδους εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος και αποφολιδωτικού εξανθήματος
- 11) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών μυαλγίας, μυοσκελετικού πόνου και αρθραλγίας
- 12) συμπεριλαμβανομένων περιστατικών περιφερικού οιδήματος, οιδήματος, γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος βλεφάρου, περικογχικού οιδήματος, οιδήματος προσώπου και εντοπισμένου οιδήματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφάλειας του Alecensa ήταν γενικά συνεπές μεταξύ της βασικής κλινικής μελέτης φάσης III BO28984 (ALEX) και των κλινικών μελετών φάσης II (NP28761, NP28673).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα

Σοβαρή ILD/πνευμονίτιδα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν Alecensa. Στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984), 1 στους 405 ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa (0,2%) εμφάνισε Βαθμού 3 συμβάν ILD. Αυτό το συμβάν οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984, δεν παρατηρήθηκε ILD / πνευμονίτιδα Βαθμού 3 ή 4 σε ασθενείς που λάμβαναν Alecensa έναντι του 2,0% των ασθενών που έλαβαν crizotinib. Δεν υπήρξαν θανατηφόρα περιστατικά ILD σε καμία από τις κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα εκ του αναπνευστικού ενδεικτικά της πνευμονίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ηπατοτοξικότητα

Στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984) δύο ασθενείς με Βαθμού 3-4 αυξήσεις στα επίπεδα των AST/ALT είχαν τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με τη βιοψία ήπατος. Επιπλέον, ένας ασθενής παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4 από φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη. Ένα από αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με το Alecensa. Ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων επιπέδων AST και ALT (17% και 16% αντιστοίχως) αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa στις κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673, BO28984). Στην πλειονότητά τους τα περιστατικά αυτά ήταν εντάσεως Βαθμού 1 και 2, ενώ περιστατικά Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκαν στο 3,7% και 3,7% των ασθενών για αυξημένα επίπεδα AST και ALT, αντιστοίχως. Γενικά, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας, συνήθως ήταν παροδικά και απέδραμαν μετά από την

προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Alecensa (αναφέρθηκαν για το 1,5% και 3,0% των ασθενών, αντιστοίχως) ή μείωση δόσης (2,0% και 1,5 %, αντιστοίχως). Στο 1,2% και 1,5% των ασθενών, η αύξηση των AST και ALT, αντιστοίχως, οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Αυξήσεις ALT ή AST Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν το καθένα στο 5% των ασθενών που λάμβαναν το Alecensa έναντι 16% και 11% των ασθενών που λάμβαναν crizotinib στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αύξησης της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 21% των ασθενών υπό θεραπεία με Alecensa στις κλινικές μελέτες φάσης (NP28761, NP28673, BO28984). Η πλειονότητα των περιστατικών ήταν εντάσεως Βαθμού 1 και 2. Βαθμού 3 περιστατικά αναφέρθηκαν στο 3,7% των ασθενών. Γενικά, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας, συνήθως ήταν περιοδικά και η πλειονότητα απέδραμε μετά από μείωση δόσης. Σε 7,7% των ασθενών, οι αυξήσεις της χολερυθρίνης οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης και σε 2,0% των ασθενών, οι αυξήσεις της χολερυθρίνης οδήγησαν στην απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984, οι αυξήσεις της χολερυθρίνης Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 3,9% των ασθενών που λάμβαναν Alecensa έναντι κανενός ασθενούς που λάμβανε το crizotinib.

Ταυτόχρονες αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ή της AST μεγαλύτερες από ή ίσες με τρεις φορές επί το ULN και επίπεδα ολικής χολερυθρίνης μεγαλύτερα από ή ίσα με δύο φορές επί το ULN, με φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, σημειώθηκαν σε έναν ασθενή υπό θεραπεία στις κλινικές μελέτες του Alecensa.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ALT, της AST και της ολικής χολερυθρίνης όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4 και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Βραδυκαρδία

Περιστατικά βραδυκαρδίας (11%) Βαθμού 1 ή 2 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673, BO28984). Κανένας ασθενής δεν είχε συμβάντα σοβαρότητας Βαθμού ≥ 3 . 66 από τους 365 ασθενείς (18%) υπό θεραπεία με Alecensa που είχαν μετρήσεις καρδιακού ρυθμού μετά από τη δόση, είχαν τιμές κάτω από 50 χτύπους ανά λεπτό (bpm). Στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984, το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Alecensa είχαν μετρήσεις καρδιακού ρυθμού μετά τη δόση κάτω από 50 bpm έναντι του 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Οι ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν συμπτωματική βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό βραδυκαρδίας που να οδηγήσει σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa.

Σοβαρή μυαλγία και αυξήσεις της CPK

Περιστατικά μυαλγίας (35%), συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων μυαλγίας (23%), του μυοσκελετικού πόνου (0,5%) και της αρθραλγίας (19%) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa σε κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984). Τα συμβάντα αυτά ήταν στην πλειοψηφία τους Βαθμού 1 ή 2 και τέσσερις ασθενείς (1,0%) εμφάνισαν συμβάν Βαθμού 3. Τροποποιήσεις δόσης της θεραπείας με Alecensa λόγω αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων απαιτήθηκαν μόνο σε δύο ασθενείς (0,5%). Η θεραπεία Alecensa δεν διακόπηκε εξαιτίας αυτών των περιστατικών με μυαλγία. Αυξήσεις στα επίπεδα της CPK σημειώθηκαν στο 48% από τους 363 ασθενείς με διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα για τη CPK στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984) με το Alecensa. Η επίπτωση των αυξήσεων της CPK σε Βαθμού ≥ 3 ήταν 4,2%. Ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση σε Βαθμού ≥ 3 της CPK ήταν 14 ημέρες στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984). Τροποποιήσεις της δόσης λόγω της αύξησης της CPK σημειώθηκαν στο 3,5% των ασθενών, η θεραπεία με Alecensa δεν διακόπηκε εξαιτίας της αύξησης της CPK. Στην κλινική μελέτη BO28984, σοβαρή αρθραλγία αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,7%) στο σκέλος του alectinib και σε δυο ασθενείς (1,3%) στο σκέλος του crizotinib. Η αύξηση της CPK Βαθμού ≥ 3 αναφέρθηκε στο 3,9% των ασθενών που λάμβαναν Alecensa και στο 3,3% των ασθενών που λάμβαναν crizotinib.

Αιμολυτική αναιμία

Περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας έχουν αναφερθεί κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, με τη σοβαρότητα της αναιμίας να κυμαίνεται μεταξύ Βαθμού 1 έως Βαθμού 3. Από τα 30 συμβάντα με γνωστή έκβαση και γνωστή δράση που ελήφθη με το alectinib, η πλειονότητα (66,7%) ανάρρωσε ή ανάρρωνε μετά από τροποποίηση της δόσης του alectinib. Το 10,0% ανάρρωσε χωρίς καμία τροποποίηση της δόσης. Στις ακόλουθες κλινικές δοκιμές (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 κούρτη A, YO29449), 2 από τους 716 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Alecensa (0,3%) εμφάνισαν μη σοβαρά Βαθμού 1 συμβάντα που υποδήλωναν αιμολυτική αναιμία. Ένα από αυτά τα περιστατικά οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με Alecensa. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά αιμολυτικής αναιμίας Βαθμού 4 ή Βαθμού 5 (θανατηφόρα) στις κλινικές δοκιμές ή στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Γαστρεντερικές επιδράσεις

Η δυσκοιλιότητα (38%), η ναυτία (20%), η διάρροια (19%) και ο έμετος (14%) ήταν οι συχνότερα αναφερθείσες γαστρεντερικές (ΓΕ) ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάντα ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Βαθμού 3 συμβάντα αναφέρθηκαν για τη διάρροια (1,0%), τη ναυτία (0,5%), τον έμετο (0,2%) και τη δυσκοιλιότητα (0,2%). Αυτά τα περιστατικά δεν οδήγησαν σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των συμβάντων δυσκοιλιότητας, ναυτίας, διάρροιας και/ή εμέτου στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984) ήταν 22 ημέρες. Η συχνότητα των συμβάντων μειώθηκε μετά από τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Στην κλινική φάση III BO28984, Βαθμού 3 και 4 συμβάντα ναυτίας, διάρροιας και δυσκοιλιότητας αναφέρθηκαν σε ένα ασθενή (0,7%) έκαστο στο σκέλος του alectinib και η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων Βαθμού 3 και 4 ναυτίας, διάρροιας και εμέτου ήταν 3,3%, 2,0% και 3,3%, αντιστοίχως, στο σκέλος του crizotinib.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολική δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να εισάγονται σε μονάδα γενικής υποστηρικτικής φροντίδας. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Alecensa.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01ED03.

Μηχανισμός δράσης

Το alectinib είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της ALK και της αναδιατεταγμένης κατά την διαμόλυνση (RET) τυροσινικής κινάσης. Σε προκλινικές μελέτες, η αναστολή της δράσης της ALK τυροσινικής κινάσης οδήγησε στον αποκλεισμό των καθοδικών μονοπατιών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των διαβιβαστών σημάτων και ενεργοποιητών της μεταγραφής 3 (STAT 3) και κινάσης φωσφοϊνοσιτιδίου 3 (PI3K)/πρωτεϊνικής κινάσης Β (AKT) και στην επαγωγή θανάτου των καρκινικών κυττάρων (απόπτωση).

Το alectinib επέδειξε *in vitro* και *in vivo* δράση έναντι των μεταλλαγμένων μορφών του ALK ενζύμου, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων που ευθύνονται για την αντοχή στο crizotinib. Ο κύριος μεταβολίτης του alectinib (M4) έχει δείξει παρόμοια *in vitro* ισχύ και δράση.

Βάσει των προκλινικών δεδομένων, το alectinib δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-gp ή της BCRP, οι οποίες είναι και οι δυο μεταφορείς εκροής στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και επομένως έχουν τη δυνατότητα να διανέμεται εντός και να διατηρείται εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ALK-θετικός μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alecensa μελετήθηκε σε μία παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη φάσης III (BO28984 ALEX) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Πριν από την τυχαιοποίηση στη μελέτη, ήταν απαραίτητος ο κεντρικός έλεγχος για τη θετικής έκφρασης της ALK πρωτεΐνης με ανοσοϊστοχημεία Ventana anti ALK (D5F3) των δειγμάτων ιστού από όλους τους ασθενείς.

Συνολικά 303 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη φάσης III, 151 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του crizotinib και 152 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του Alecensa, λαμβάνοντας Alecensa από του στόματος, τη συνιστώμενη δόση των 600 mg δυο φορές ημερησίως.

Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG PS) (0/1 έναντι 2), η φυλή (ασιατική έναντι μη ασιατικής) και οι μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά την αρχική εκτίμηση (ναι έναντι όχι) ήταν οι παράγοντες διαστρωμάτωσης κατά την τυχαιοποίηση. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν να καταδειχθεί η ανωτερότητα του Alecensa έναντι του crizotinib βάσει της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδοση 1.1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση και τα χαρακτηριστικά της νόσου για το σκέλος του Alecensa ήταν μέση ηλικία ασθενών τα 58 έτη (54 έτη για το crizotinib), 55% των ασθενών ήταν γυναίκες (58% για το crizotinib), 55% μη Ασιάτες (54% για το crizotinib), 61% χωρίς ιστορικό καπνίσματος (65% για crizotinib), 93% με ECOG PS 0 ή 1 (93% για crizotinib), 97% είχαν νόσο Σταδίου IV (96% για crizotinib), 90% ιστολογία αδενοκαρκινώματος (94% για crizotinib), 40% μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά την αρχική εκτίμηση (38% για το crizotinib) και 17% είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία του ΚΝΣ (14% για το crizotinib).

Η μελέτη ικανοποίησε το πρωτεύον καταληκτικό της σημείο κατά την πρωταρχική ανάλυση παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στο εκτιμώμενο από τον ερευνητή PFS. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και η καμπύλη Kaplan-Meier για το PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 4 Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	17,6 (εύρος 0,3 – 27,0)	18,6 (εύρος 0,5 – 29,0)
Κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας		
PFS (INV) Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%) Διάμεση διάρκεια (μήνες) [95% CI]	102 (68%) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41%) NE [17,7; NE]
HR [95% CI] Στρωματοποιημένη log-rank τιμή p	0,47 [0,34, 0,65] p <0,0001	
Δευτερεύοντες παράμετροι αποτελεσματικότητας		
PFS (IRC)* Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%) Διάμεση διάρκεια (μήνες) [95% CI]	92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41%) 25,7 [19,9; NE]
HR [95% CI] Στρωματοποιημένη log-rank τιμή p	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Χρόνος έως την εξέλιξη ΚΝΣ (IRC)*, ** Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%) HR σχετιζόμενου με το αίτιο [95% CI] Στρωματοποιημένη log-rank τιμή p 12-μηνη αθροιστική επίπτωση στην εξέλιξη στο ΚΝΣ (IRC) [95% CI]	68 (45%) 41,4% [33,2; 49,4]	18 (12%) 9,4% [5,4; 14,7]
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) (INV)*, *** Ανταποκριθέντες n (%) [95% CI]	114 (75, 5%) [67,8 ; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Συνολική Επιβίωση* Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%) Διάμεση διάρκεια (μήνες) [95% CI] HR [95% CI]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
	0.76 [0.48; 1.20]	

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Διάρκεια Ανταπόκρισης (INV) Διάμεση διάρκεια (μήνες) [95% CI]	N=114 11,1 [7,9 ; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]
CNS-ORR Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική εκτίμηση	N=22 11 (50,0%) [28,2; 71.8]	N=21 17 (81,0%) [58,1; 94,6]
ΚΝΣ ανταποκριθέντες n (%) [95% CI]	1 (5%)	8 (38%)
ΚΝΣ-CR n (%)	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
ΚΝΣ-DOR, Διάμεση διάρκεια (μήνες) [95% CI]		
CNS-ORR Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με μετρήσιμες και μη μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική εκτίμηση (IRC)	N=58 15 (25,9%) [15,3; 39,0]	N=64 38 (59,4%) [46,4; 71,5]
ΚΝΣ ανταποκριθέντες n (%) [95% CI]	5 (9%)	29 (45%)
ΚΝΣ-CR n (%)	3,7 [3,2 , 6,8]	NE [17,3 , NE]
ΚΝΣ-DOR, Διάμεση διάρκεια (μήνες) [95% CI]		

* Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μέρος της ιεραρχικής δοκιμασίας

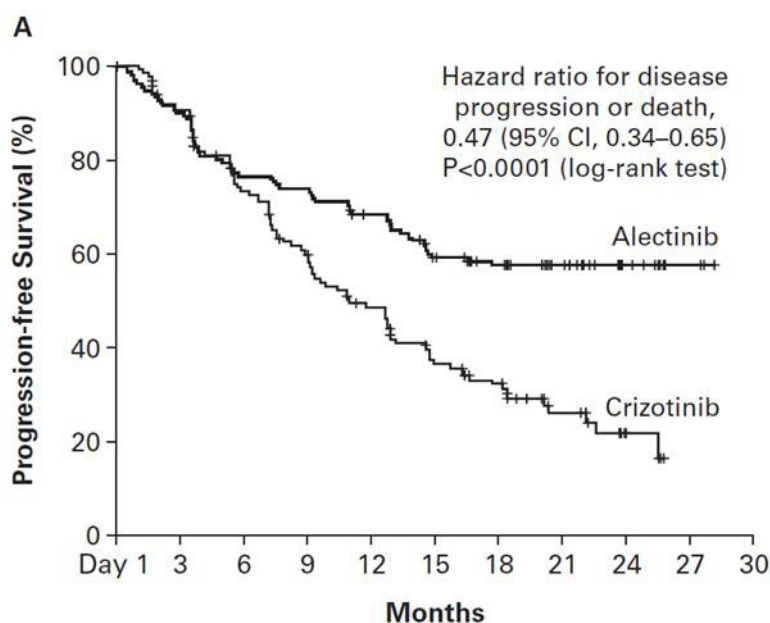
** Ανταγωνιστική ανάλυση κινδύνου εξέλιξης στο ΚΝΣ, συστηματική εξέλιξη και θάνατος ως ανταγωνιστικά γεγονότα

*** 2 ασθενείς στο σκέλος του crizotinib και 6 ασθενείς στο σκέλος του alectinib είχαν CR

CI = διάστημα εμπιστοσύνης. ΚΝΣ = κεντρικό νευρικό σύστημα. CR = πλήρης ανταπόκριση. DOR = διάρκεια ανταπόκρισης. HR = λόγος κινδύνου. IRC = Ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. INV = ερευνητής. NE = μη εκτιμήσιμο. ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

Το όφελος για την PFS ήταν συνεπές τόσο για τους ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση [αναλογία κινδύνου, hazard ratio (HR) = 0,40, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, confidence interval (CI): 0,25-0,64, διάμεσος PFS για Alecensa = μη εκτιμήσιμο, not estimable (NE), 95% CI: 9,2-NE, διάμεση PFS για crizotinib = 7,4 μήνες, 95% CI: 6,6-9,6) και χωρίς μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση (HR = 0,51, 95% CI: 0,33-0,80, διάμεση PFS για Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, διάμεση PFS για το crizotinib = 14,8 μήνες, 95% CI: 10,8-20,3), υπογραμμίζοντας το όφελος του Alecensa έναντι του crizotinib και στις δύο υποομάδες.

Εικόνα 1 Διάγραμμα Kaplan Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή (INV) στη μελέτη BO28984 (ALEX)



No. at Risk

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

Ασθενείς που προηγουμένως έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με crizotinib

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alecensa σε ALK-θετικούς με MMΚΠ ασθενείς που προηγουμένως έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με crizotinib μελετήθηκε σε δυο κλινικές μελέτες Φάσης I/II (NP28673 και NP28761).

NP28673

Η μελέτη NP28673 ήταν μία ενός σκέλους Φάσης I/II, πολυκεντρική μελέτη που διεξάχθηκε σε ALK-θετικούς ασθενείς με προχωρημένο MMΚΠ, οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγουμένως εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με crizotinib. Εκτός από crizotinib, οι ασθενείς μπορεί να είχαν λάβει και προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία. Συνολικά 138 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στο φάσης II σκέλος της μελέτης και έλαβαν Alecensa από του στόματος, στη συνιστώμενη δόση 600 mg δυο φορές ημερησίως.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του Alecensa βάσει του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με την εκτίμηση της κεντρικής Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRC) χρησιμοποιώντας τα RECIST έκδοση 1.1 στο συνολικό πληθυσμό (με και χωρίς προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες). Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν να αξιολογηθεί το ORR σύμφωνα με την κεντρική αξιολόγηση της IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες. Μικρότερο όριο εμπιστοσύνης για το εκτιμώμενο ORR πάνω από το προκαθορισμένο όριο του 35% θα μπορούσε να επιτύχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν συνεπή με αυτά του ALK-θετικού πληθυσμού με MMKΠ. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν 67% Καυκάσιοι, 26% Ασιάτες, 56% γυναίκες, και η διάμεση ηλικία ήταν τα 52 έτη. Η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε ιστορικό καπνίσματος (70%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 στο 90,6% των ασθενών και 2 στο 9,4% των ασθενών. Κατά την ένταξη στη μελέτη, το 99% των ασθενών είχε νόσο σταδίου IV, το 61% είχε εγκεφαλικές μεταστάσεις και στο 96% των ασθενών οι όγκοι ταξινομήθηκαν ως αδενοκαρκινώματα. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 20% των ασθενών είχε προηγουμένως παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με crizotinib μόνο, και το 80% είχε εμφανίσει εξέλιξη νόσου υπό θεραπεία με crizotinib και τουλάχιστον μια αγωγή χημειοθεραπείας.

Μελέτη NP28761

Η μελέτη NP28761 ήταν μία πολυκεντρική μελέτη Φάσης I/II ενός σκέλους που διεξήχθη σε ALK-θετικούς ασθενείς με προχωρημένο MMKΠ, οι οποίοι είχαν προηγουμένως εμφανίσει εξέλιξη νόσου υπό θεραπεία με crizotinib. Εκτός από το crizotinib, οι ασθενείς μπορεί να είχαν λάβει και προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία. Συνολικά, 87 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στο Φάσης II σκέλος της μελέτης και έλαβαν Alecensa από του στόματος, στη συνιστώμενη δόση των 600 mg δυο φορές ημερησίως.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του Alecensa κατά ORR σύμφωνα με την εκτίμηση της κεντρικής IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1. Μικρότερο όριο εμπιστοσύνης για το εκτιμώμενο ORR πάνω από το προκαθορισμένο όριο του 35% θα μπορούσε να επιτύχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν συμβατά με αυτά του MMKΠ ALK-θετικού πληθυσμού. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν 84% Καυκάσιοι, 8% Ασιάτες, 55% γυναίκες. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 54 έτη. Η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε ιστορικό καπνίσματος (62%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 στο 89,7% των ασθενών και 2 στο 10,3% των ασθενών. Κατά την ένταξη στη μελέτη, το 99% των ασθενών είχε νόσο σταδίου IV, το 60% είχε εγκεφαλικές μεταστάσεις και στο 94% των ασθενών οι όγκοι ταξινομήθηκαν ως αδενοκαρκινώματα. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 26% των ασθενών είχε εμφανίσει προηγουμένως εξέλιξη νόσου υπό θεραπεία μόνο με crizotinib, και το 74% είχε εμφανίσει εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με crizotinib και υπό τουλάχιστον μια αγωγή χημειοθεραπείας.

Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις μελέτες NP28673 και NP28761 συνοψίζονται στον Πίνακα 5. Η περίληψη της συγκεντρωτικής ανάλυσης των καταληκτικών σημείων στο ΚΝΣ παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τις μελέτες NP28673 και NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg δύο φορές την ημέρα	NP28761 Alecensa 600 mg δύο φορές την ημέρα
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	21 (εύρος 1 – 30)	17 (εύρος 1 – 29)
Κύριες Παράμετροι Αποτελεσματικότητας		
ORR (IRC) στον πληθυσμό RE Ανταποκριθέντες N (%) [95% CI]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία Ανταποκριθέντες N (%) [95% CI]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Δευτερεύουσες Παράμετροι Αποτελεσματικότητας		
DOR (IRC) Αριθμός ασθενών με συμβάντα N (%) Διάμεση διάρκεια (μήνες) [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) Αριθμός ασθενών με συμβάντα N (%) Διάμεση διάρκεια (μήνες) [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 = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, NE = μη αξιολογήσιμος, ORR = Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης, PFS= Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, RE = αξιολογήσιμη ανταπόκριση

^a 16 ασθενείς δεν είχαν μετρήσιμη νόσο στην αρχική εκτίμηση σύμφωνα με την IRC και δεν συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό με αξιολογήσιμη ανταπόκριση κατά IRC.

^b 20 ασθενείς δεν είχαν μετρήσιμη νόσο στην αρχική εκτίμηση σύμφωνα με την IRC και δεν συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό με αξιολογήσιμη ανταπόκριση κατά IRC

Τα αποτελέσματα ORR για τις μελέτες NP28673 και NP28761 ήταν συνεπή σε όλες τις υποομάδες των ασθενών, ανάλογα με τα βασικά χαρακτηριστικά κατά την ένταξή τους στη μελέτη, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, η μετάσταση στο ΚΝΣ και η προηγούμενη λήψη χημειοθεραπείας, ιδίως εάν ληφθεί υπόψη ο μικρός αριθμός των ασθενών σε ορισμένες υποομάδες.

Πίνακας 6 Περίληψη της συγκεντρωτικής ανάλυσης των καταληκτικών σημείων αναφορικά με το ΚΝΣ από τις μελέτες NP28673 και NP28761

Παράμετροι ΚΝΣ (NP28673 και NP28761)	Alecensa 600 mg δύο φορές ημερησίως
Ασθενείς με Μετρήσιμες Βλάβες στο ΚΝΣ κατά την Αρχική Αξιολόγηση	N= 50
CNS ORR (IRC)	32 (64,0%)
Ανταποκριθέντες (%)	[49,2%, 77,1%]
[95% CI]	11 (22,0%)
Συνολική ανταπόκριση	21 (42,0%)
Μερική ανταπόκριση	
CNS DOR (IRC)	N=32
Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)	18 (56,3%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	11,1
[95%CI]	[7,6, NE]

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR= διάρκεια ανταπόκρισης, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών του Alecensa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο του πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του alectinib και του κύριου ενεργού μεταβολίτη του (M4) έχουν χαρακτηριστεί σε ALK-θετικούς ασθενείς με MMKΠ και υγιή άτομα. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, ο γεωμετρικός μέσος (συντελεστής μεταβλητότητας %) σε σταθερή κατάσταση C_{max} , C_{min} και AUC_{0-12hr} για το alectinib ήταν περίπου 665 ng/mL (44,3%), 572 ng/mL (47,8%) και 7430 ng*h/mL (45,7%), αντίστοιχα. Ο γεωμετρικός μέσος σταθερής κατάστασης C_{max} , C_{min} και AUC_{0-12hr} για το M4 ήταν περίπου 246 ng/mL (45,4%), 222 ng/mL (46,6%) και 2810 ng*h/mL (45,9%), αντίστοιχα.

Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση 600 mg δύο φορές ημερησίως σε συνθήκες σίτισης σε ALK-θετικούς ασθενείς με MMKΠ, το alectinib απορροφήθηκε επιτυγχάνοντας T_{max} μετά από περίπου 4 έως 6 ώρες.

Η σταθερή κατάσταση του alectinib επιτυγχάνεται σε διάστημα 7 ημερών με συνεχή δοσολογία 600 mg δύο φορές ημερησίως. Ο λόγος συσσώρευσης για δοσολογικό σχήμα 600 mg 2 φορές ημερησίως ήταν κατά προσέγγιση 6-πλάσιος. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποστηρίζει αναλογικότητα ως προς τη δόση για το alectinib σε όλο το εύρος δόσης των 300 έως 900 mg σε συνθήκες σίτισης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των καψακίων alectinib ήταν 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%) σε συνθήκες σίτισης σε υγιή άτομα.

Μετά από την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 600 mg με ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας γεύμα, η έκθεση σε alectinib και M4 αυξήθηκε κατά περίπου 3 φορές σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Το alectinib και ο κύριος μεταβολίτης του M4 δεσμεύονται ισχυρά στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (>99%), ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας. Ο μέσος *in vitro* λόγος συγκέντρωσης ανθρώπινου αίματος-προς-πλάσμα του alectinib και του M4 είναι 2.64 και 2.50, αντίστοιχα, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}) του alectinib μετά από ενδοφλέβια (IV) χορήγηση ήταν 475 L, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς.

Βάσει *in vitro* δεδομένων, το alectinib δεν είναι υπόστρωμα της P-gr. Το alectinib και το M4 δεν είναι υποστρώματα της BCRP ή του οργανικού πολυπεπτιδίου μεταφοράς ανιόντων (OATP) 1B1/B3.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* έδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο CYP ισοένζυμο που διαμεσολαβεί στο μεταβολισμό του alectinib και του κύριου ενεργού μεταβολίτη του M4, και εκτιμάται ότι συμβάλλει κατά 40-50% στον μεταβολισμό του alectinib. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους έδειξαν ότι το alectinib και το M4 ήταν οι κύριες ομάδες που κυκλοφορούσαν στο πλάσμα, με το 76% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Ο γεωμετρικός μέσος λόγος μεταβολίτη/μητρικής ουσίας σε σταθερή κατάσταση είναι 0,399.

Ο μεταβολίτης M1b εντοπίστηκε ως ήσσων μεταβολίτης από *in vitro* και σε ανθρώπινο πλάσμα σε υγιή άτομα. Ο σχηματισμός του μεταβολίτη M1b και του ήσσονος ισομερούς M1a είναι πιθανό να καταλύεται από συνδυασμό CYP ισοενζύμων (συμπεριλαμβανομένων ισοενζύμων εκτός του CYP3A) και ενζύμων αλδεϋδης δεϋδρογενάσης (ALDH).

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι ούτε το alectinib ούτε ο μείζων ενεργός μεταβολίτης (M4) αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ή CYP2D6 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Το alectinib δεν ανέστειλε τα OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ή OCT2 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις *in vitro*.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης ^{14}C -επισημασμένου alectinib σε υγιή άτομα, η πλειονότητα της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα (μέση ανάκτηση 97,8%) με ελάχιστη αποβολή στα ούρα (μέση ανάκτηση 0,46%). Στα κόπρανα, το 84% και 5,8% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητο alectinib ή M4, αντίστοιχα.

Βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η φαινομενική κάθαρση (CL/F) του alectinib ήταν 81,9 L/ώρα. Ο γεωμετρικός μέσος του χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής εκτιμάται ότι ήταν για το alectinib 32,5 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για το M4 ήταν 217 L/ώρα και 30,7 ώρες, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Νεφρική δυσλειτουργία

Αμελητέες ποσότητες του alectinib και του δραστικού μεταβολίτη M4 απεκκρίνονται αμετάβλητες στα ούρα (< 0,2 % της δόσης). Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η έκθεση στο alectinib και στο M4 ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του alectinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς η αποβολή του alectinib γίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού στο ήπαρ, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του alectinib και/ή του κύριου μεταβολίτη του M4 στο πλάσμα. Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η έκθεση στο alectinib και στο M4 ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Μετά την εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης 300 mg alectinib σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), η C_{max} της alectinib ήταν ίδια και η AUC_{inf} ήταν 2,2 φορές αυξημένες σε σύγκριση με τις ίδιες παραμέτρους στα αντίστοιχα υγιή άτομα. Τα M4 C_{max} και AUC_{inf} ήταν 39% και 34% χαμηλότερα αντίστοιχα, με αποτέλεσμα η συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4 (AUC_{inf}) ήταν 1,8 φορές αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα.

Η μελέτη της ηπατικής δυσλειτουργίας συμπεριλάμβανε επίσης μια ομάδα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) και σε αυτήν την ομάδα παρατηρήθηκε μέτρια αυξημένη έκθεση σε alectinib σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα. Ωστόσο, τα άτομα της ομάδας Child Pugh B δεν υπέφεραν από μη φυσιολογική χολερυθρίνη, λευκωματίνη ή χρόνο προθρομβίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να μην είναι πλήρως αντιπροσωπευτικοί ασθενείς μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας με μειωμένη μεταβολική ικανότητα.

Επιδράσεις ηλικίας, σωματικού βάρους, φυλής και φύλου

Η ηλικία, το σωματικό βάρος, η φυλή και το φύλο δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση του alectinib και του M4. Το εύρος του σωματικού βάρους των ασθενών που εντάχθηκαν στις κλινικές μελέτες είναι 36,9-123 κιλά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος (>130 κιλά) (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης για να θεμελιωθεί η πιθανότητα καρκινογένεσης εκ του alectinib.

Μεταλλαξιγένεση

Το alectinib δεν ήταν μεταλλαξιγόνο in vitro στο βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μετάλλαξης (δοκιμασία κατά Ames), αλλά προκάλεσε μικρή αύξηση στην αριθμητική απόκλιση σε in vitro κυτταρογενετική δοκιμή χρησιμοποιώντας κύτταρα πνεύμονα από κινέζικα χάμστερ (CHL) με μεταβολική ενεργοποίηση, και μικροπυρήνων σε δοκιμή μικροπυρήνων σε μυελό των οστών αρουραίου. Ο μηχανισμός επαγωγής μικροπυρήνων ήταν ο μη φυσιολογικός χρωμοσωματικός διαχωρισμός (ανευπλοειδία), και όχι η κλαστογονική επίδραση στα χρωμοσώματα.

Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση του alectinib. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε αντρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε γενικές τοξικολογικές μελέτες. Οι μελέτες αυτές διεξήχθησαν σε αρουραίους και πιθήκους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από 2,6- και 0,5-φορές, αντίστοιχα, της ανθρώπινης έκθεσης, μετρούμενες κατά την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), στη συνιστώμενη δόση των 600 mg δύο φορές ημερησίως.

Τερατογένεση

Το alectinib προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κονίκλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Σε αρουραίους σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το alectinib προκάλεσε ολική εμβρυϊκή απώλεια (αποβολή) σε εκθέσεις 4,5 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση AUC και μικρά έμβρυα με καθυστερημένη οστεοποίηση και ήσσονες ανωμαλίες των οργάνων σε εκθέσεις 2.7 φορές επί την

ανθρώπινη έκθεση AUC. Σε κόνικλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το alectinib προκάλεσε εμβρυϊκή απώλεια, μικρά έμβρυα και αυξημένη επίπτωση σκελετικών παραμορφώσεων σε εκθέσεις 2.9 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση AUC στη συνιστώμενη δόση.

Άλλα

Το alectinib απορροφά υπεριώδη (UV) ακτινοβολία μεταξύ 200 και 400 nm και επέδειξε δυναμική φωτοτοξικότητα σε μια *in vitro* δοκιμή φωτο-ασφάλειας σε καλλιεργημένους ινοβλάστες ποντικού μετά από ακτινοβολία με UVA.

Στα όργανα-στόχους, τόσο σε αρουραίους όσο και πιθήκους σε κλινικά σχετικές εκθέσεις στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων περιλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, το ερυθροειδές σύστημα, ο γαστρεντερικός (GI) σωλήνας, και το ηπατοχολικό σύστημα.

Μη φυσιολογική μορφολογία ερυθροκυττάρων παρατηρήθηκε σε εκθέσεις ίσες ή μεγαλύτερες από το 10-60% της ανθρώπινης έκθεσης από την AUC στη συνιστώμενη δόση. Επέκταση της πολλαπλασιαστικής ζώνης του γαστρεντερικού βλεννογόνου παρατηρήθηκε και στα δύο είδη σε εκθέσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 20-120% της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση. Αυξημένη ηπατική αλκαλική φωσφατάση (ALP) και άμεση χολερυθρίνη, καθώς και κενοτοπίωση/εκφύλιση/νέκρωση του επιθηλίου του χοληδόχου πόρου και διόγκωση/εστιακή/νέκρωση των ηπατοκυττάρων παρατηρήθηκε σε αρουραίους και/ή πιθήκους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από 20-30% της ανθρώπινης έκθεσης από την AUC στη συνιστώμενη δόση.

Ήπια υποτασική επίδραση έχει παρατηρηθεί σε πιθήκους σε κλινικά σχετικές εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Στεατικό μαγνήσιο
Ασβεστιούχος καρμελλόζη

Περίβλημα καψακίου

Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη
Χλωριούχο κάλιο
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Άμυλο αραβοσίτου
Καρναουβικός κηρός

Μελάνι εκτύπωσης

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132)
Καρναουβικός κηρός
Λευκά κόμμεα λάκας
Μονοελαϊκός εστέρας γλυκερόλης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλες

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλες

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία και φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Alu/PVC/Alu) που περιέχουν 8 σκληρά καψάκια.
Μέγεθος συσκευασίας: 224 (4 κουτιά των 56) σκληρά καψάκια.

Φιάλη HDPE με πάμα ασφαλείας για παιδιά και ενσωματωμένο ξηραντικό.
Μέγεθος συσκευασίας: 240 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Φεβρουαρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2 Αυγούστου 2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.