

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje alektinib-hydrochlorid v množství odpovídajícímu 150 mg alektinibu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 33,7 mg monohydrátu laktózy a 6 mg sodíku (jako natrium-lauryl-sulfátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé tvrdé tobolky dlouhé 19,2 mm s „ALE” vytištěným černým inkoustem na víčku tobolky a „150 mg” na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Adjuvantní léčba resekovaného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii jako adjuvantní léčba po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s ALK pozitivním NSCLC s vysokým rizikem rekurence (kritéria výběru viz bod 5.1).

Léčba pokročilého NSCLC

Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii jako léčba první linie dospělých pacientů s ALK pozitivním pokročilým NSCLC.

Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním pokročilým NSCLC po předchozí léčbě krizotinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Alecensa má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s používáním cytostatik.

Validovaný test ALK je nezbytný pro výběr ALK pozitivních NSCLC pacientů. ALK pozitivní NSCLC stav má být stanoven před zahájením léčby přípravkem Alecensa.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Alecensa je 600 mg (čtyři 150mg tobolky) podaná dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 1200 mg).

Pacienti se vstupní těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) mají dostávat úvodní dávku 450 mg dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 900 mg).

Délka léčby

Adjuvantní léčba resekovaného NSCLC

S léčbou přípravkem Alecensa se má pokračovat až do rekurence onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo 2 roky.

Léčba pokročilého NSCLC

S léčbou přípravkem Alecensa se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Zpoždění nebo vynechání dávek

Pokud byla vynechána plánovaná dávka přípravku Alecensa, mohou si ji pacienti ihned vzít, pokud příští plánovaná dávka nemá být podána v průběhu následujících 6 hodin. Pacienti nemají užívat dvě dávky zároveň, aby nahradili vynechanou dávku. Pokud po užití dávky přípravku Alecensa dojde ke zvracení, mají pacienti užít další dávku v plánované době.

Úprava dávky

Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, dočasné přerušení léčby nebo ukončení léčby přípravkem Alecensa. Dávka přípravku Alecensa má být snižována postupně o 150 mg dvakrát denně v závislosti na snášenlivosti. Léčba přípravkem Alecensa musí být trvale ukončena, pokud pacienti nejsou schopni snášet dávku 300 mg dvakrát denně.

Pokyny na úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 1 a 2 níže.

Tabulka 1 Plán na snížení dávky

Plán na snížení dávky	Výše dávky
Dávka	600 mg dvakrát denně
První snížení dávky	450 mg dvakrát denně
Druhé snížení dávky	300 mg dvakrát denně

Tabulka 2 Pokyny k úpravě dávky z důvodu určitých nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8)

Stupeň CTCAE	Léčba přípravkem Alecensa
ILD/pneumonitida všech stupňů závažnosti	Přerušit okamžitě léčbu přípravkem Alecensa a nebudou-li rozpoznány žádné jiné možné příčiny ILD/pneumonitidy, ukončit trvale léčbu přípravkem Alecensa.
Zvýšení ALT nebo AST na > 5násobek ULN, přičemž celkový bilirubin je ≤ 2násobek ULN	Dočasně pozastavit léčbu, dokud nedojde k návratu k výchozím hodnotám nebo na ≤ 3násobek ULN, poté znovu zahájit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka 1).
Zvýšení ALT nebo AST na > 3násobek ULN, přičemž celkový bilirubin je zvýšen na > 2násobek ULN při absenci cholestázy nebo hemolýzy	Trvale ukončit léčbu přípravkem Alecensa.

Stupeň CTCAE	Léčba přípravkem Alecensa
Bradykardie^a stupeň 2 nebo 3 (symptomatická, může být závažná a zdravotně významná, je indikovaná lékařská intervence)	Dočasně pozastavit léčbu, dokud nedojde k úpravě na (asymptomatickou) bradykardii stupně ≤ 1 nebo na srdeční frekvenci ≥ 60 tepů za minutu. Posoudit souběžně podávané léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují bradykardii, a také antihypertenzní léčivé přípravky. Bude-li zjištěn souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, a bude-li vysazen nebo upraveno jeho dávkování, obnovit léčbu předchozí dávkou po úpravě na (asymptomatickou) bradykardii stupně ≤ 1 nebo k úpravě srdeční frekvence na ≥ 60 tepů za minutu. Nebude-li zjištěn souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, nebo pokud nebude souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, vysazen nebo upraveno jeho dávkování, obnovit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka 1) po úpravě na (asymptomatickou) bradykardii stupně ≤ 1 nebo na srdeční frekvenci ≥ 60 tepů za minutu.
Bradykardie^a stupeň 4 (život ohrožující následky, je indikována okamžitá intervence)	Trvale vysadit, pokud nebude zjištěn žádný souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii. Bude-li zjištěn souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, a bude-li vysazen nebo upraveno jeho dávkování, obnovit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka 1) po úpravě na (asymptomatickou) bradykardii stupně ≤ 1 nebo na srdeční frekvenci ≥ 60 tepů za minutu s častým monitorováním podle klinické potřeby. V případě rekurence trvale vysadit.
Zvýšení CPK > 5násobek ULN	Dočasně pozastavit léčbu, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu nebo na $\leq 2,5$násobek ULN, a pak obnovit léčbu se stejnou dávkou.

Stupeň CTCAE	Léčba přípravkem Alecensa
Zvýšení CPK > 10násobek ULN nebo druhý výskyt zvýšení CPK > 5násobek ULN	Dočasně vysadit léčbu, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu nebo na $\leq 2,5$ násobek ULN, a pak obnovit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka 1).
Hemolytická anémie s hemoglobinem < 10 g/dl (stupeň ≥ 2)	Dočasně vysadit léčbu, dokud nedojde k úpravě, a pak obnovit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka 1).

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; CPK = kreatinfosfokináza; CTCAE = Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky dle NCI; ILD = intersticiální plicní onemocnění; ULN = horní limit normy

^a Srdeční frekvence nižší než 60 tepů za minutu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů se vstupní lehkou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava úvodní dávky. Pacienti se vstupní těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) mají dostávat úvodní dávku 450 mg dvakrát denně (celková denní dávka 900 mg) (viz bod 5.2). U všech pacientů s poruchou funkce jater je doporučeno příslušné sledování (např. markry na vyšetření funkce jater), viz bod 4.4.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Přípravek Alecensa nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Jelikož je však eliminace přípravku alektinib ledvinami zanedbatelná, není nutná žádná úprava dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Alecensa u pacientů ve věku nad 65 let nenaznačují, že je u starších pacientů nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Pro pacienty starší 80 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Alecensa u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Extrémní tělesná hmotnost (> 130 kg)

Farmakokinetické (PK) simulace pro přípravek Alecensa sice nenavědčují nízké expozici u pacientů s extrémní tělesnou hmotností (tj. > 130 kg), alektinib je ale široce distribuován a do klinických studií s alektinibem byli zařazeni pacienti s hmotností v rozmezí od 36,9 do 123 kg. Pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 130 kg nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Alecensa se užívá perorálně. Tvrdé tobolky přípravku Alecensa se polykají celé a nesmí se otvírat nebo rozpouštět. Tobolky se musí užívat s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na alektinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

V klinických studiích s přípravkem Alecensa byly hlášeny případy ILD/pneumonitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni z důvodu plicních symptomů, které svědčí pro pneumonitidu. Podávání přípravku Alecensa má být ihned přerušeno u pacientů, kterým bylo diagnostikováno ILD/pneumonitida a má být trvale ukončeno, pokud nejsou zjištěny žádné další potenciální příčiny ILD/pneumonitidy (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita

V pivotalních klinických studiích s přípravkem Alecensa došlo k elevaci alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) na více než 5násobek horního limitu normy (ULN) a zároveň k elevaci bilirubinu o více než 3násobek ULN (viz bod 4.8). K většině těchto příhod došlo během prvních 3 měsíců léčby. V pivotalních klinických studiích s přípravkem Alecensa bylo u tří pacientů s elevacemi AST/ALT stupně 3 až 4 hlášeno polékové poškození jater. U jednoho pacienta léčeného v klinických studiích s přípravkem Alecensa došlo k současným elevacím ALT nebo AST větším nebo rovným 3násobku ULN a celkového bilirubinu větším nebo rovným 2násobku ULN s normální alkalickou fosfatázou.

Jaterní funkce včetně hladin ALT, AST a celkového bilirubinu mají být monitorovány při zahájení a poté v průběhu prvních tří měsíců léčby po 2 týdnech. Následně má být prováděno monitorování pravidelně vzhledem k možnosti výskytu příhod po 3 měsících s častějším testováním u pacientů, u nichž dojde ke zvýšení hladin aminotransferáz a bilirubinu. Na základě vyhodnocení závažnosti nežádoucích účinků má být podávání přípravku Alecensa pozastaveno a znovu zahájeno ve snížené dávce nebo má být přípravek trvale vysazen, jak je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2).

Závažná myalgie a elevace hladiny kreatinfosfokinázy (CPK)

Myalgie nebo muskuloskeletální bolest byly hlášeny u pacientů v pivotalních klinických studiích s přípravkem Alecensa, včetně příhod stupně 3 (viz bod 4.8).

Elevace hladiny CPK se vyskytly v pivotalních klinických studiích s přípravkem Alecensa, včetně příhod stupně 3 (viz bod 4.8). Medián doby do elevace hladiny CPK stupně ≥ 3 byl v klinických studiích (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) 15 dnů.

Pacienti mají být upozorněni na nutnost nahlásit jakoukoli nevysvětlenou bolest, citlivost nebo slabost svalů. Hladiny CPK mají být hodnoceny každé dva týdny během prvního měsíce léčby a podle klinických projevů u pacientů hlásících příznaky. Přípravek Alecensa má být podle závažnosti elevace hladiny CPK vysazen a opětovně nasazen v původní nebo snížené dávce (viz bod 4.2).

Bradykardie

Symptomatická bradykardie se může objevit při léčbě přípravkem Alecensa (viz bod 4.8). Srdeční frekvence a krevní tlak mají být monitorovány dle klinické indikace. Úpravy dávek nejsou vyžadovány v případě asymptomatické bradykardie (viz bod 4.2). Dojdeli u pacientů k symptomatické bradykardii nebo k život ohrožujícím příhodám, mají být posouzeny souběžně podávané léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují bradykardii, a také je třeba posoudit všechna antihypertenziva a léčba přípravkem Alecensa má být upravena, jak je uvedeno v tabulce 2 (viz body 4.2 a 4.5, „P-gp substráty“ a „BCRP substráty“).

Hemolytická anémie

Při léčbě přípravkem Alecensa byla hlášena hemolytická anémie (viz bod 4.8). Při koncentraci hemoglobinu pod 10 g/dl a podezření na hemolytickou anémii přípravek Alecensa vysaďte a proveďte odpovídající laboratorní testy. Při potvrzení hemolytické anémie obnovte léčbu přípravkem Alecensa sníženou dávkou, jakmile dojde k úpravě, jak je uvedeno v tabulce 2 (viz bod 4.2).

Gastrointestinální perforace

Případy gastrointestinálních perforací byly hlášeny u pacientů se zvýšeným rizikem (např. divertikulitida v anamnéze, metastázy v gastrointestinálním traktu, souběžné užívání léčivého

přípravku se známým rizikem gastrointestinální perforace), kteří jsou léčeni alektinibem. U pacientů, u kterých se objeví gastrointestinální perforace, má být zváženo ukončení podávání přípravku Alecensa. Pacienti mají být informováni ohledně známek a symptomů gastrointestinálních perforací a poučeni, aby urychleně kontaktovali lékaře v případě jejich výskytu.

Fotosenzitivita

Byla hlášena fotosenzitivita na sluneční světlo při podávání přípravku Alecensa (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, aby se v průběhu užívání přípravku Alecensa a alespoň 7 dnů po skončení léčby vyvarovali delší sluneční expozici. Pacienti také mají být poučeni, aby používali širokospektrý přípravek proti slunečnímu ultrafialovému A (UVA)/ultrafialovému B (UVB) záření a balzám na rty (s ochranným faktorem SPF ≥ 50) jako ochranu před možným spálením sluncem.

Embryofetální toxicita

Přípravek Alecensa může poškodit plod při podávání těhotným ženám. Pacientky ve fertilním věku užívající přípravek Alecensa musí používat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 5 týdnů po podání poslední dávky přípravku Alecensa (viz body 4.5, 4.6 a 5.3). Mužští pacienti s partnerkou ve fertilním věku musí používat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku Alecensa (viz body 4.6 a 5.3).

Intolerance laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 48 mg sodíku v denní dávce (1200 mg), což odpovídá 2,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na alektinib

Na základě údajů *in vitro* je CYP3A4 primárním enzymem zprostředkovávajícím metabolismus alektinibu i jeho hlavního účinného metabolitu M4, a CYP3A se podílí na celkovém hepatálním metabolismu 40 % – 50 %. *In vitro* prokázal M4 proti ALK obdobnou potenci a aktivitu.

Induktory CYP3A

Společné podávání opakovaných perorálních dávek silného induktoru CYP3A rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně s jednorázovou perorální dávkou 600 mg alektinibu snížilo u alektinibu $C_{\max}$ o 51 % a $AUC_{\inf}$ o 73 % a zvýšilo u M4 $C_{\max}$ 2,20krát a $AUC_{\inf}$ 1,79krát. Účinek na kombinovanou expozici alektinibu a M4 byl malý, $C_{\max}$ se snížilo o 4 % a $AUC_{\inf}$ o 18 %. Vzhledem k účinkům na kombinovanou expozici alektinibu a M4 nejsou při společném podávání přípravku Alecensa s induktory CYP3A nutné žádné úpravy dávkování. U pacientů souběžně užívajících silné induktory CYP3A4 (mimo jiné karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin a třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) se doporučuje odpovídající sledování.

Inhibitory CYP3A

Společné podávání opakovaných perorálních dávek silného inhibitoru CYP3A posakonazolu v dávce 400 mg dvakrát denně s jednorázovou perorální dávkou 300 mg alektinibu zvýšilo u alektinibu $C_{\max}$ 1,18krát a $AUC_{\inf}$ 1,75krát a snížilo u M4 $C_{\max}$ o 71 % a $AUC_{\inf}$ o 25 %. Účinek na kombinovanou expozici alektinibu a M4 byl malý, $C_{\max}$ se snížilo o 7 % a $AUC_{\inf}$ se zvýšilo 1,36krát. Vzhledem k účinkům na kombinovanou expozici alektinibu a M4 nejsou při společném podávání přípravku Alecensa s inhibitory CYP3A nutné žádné úpravy dávkování. U pacientů souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A4 (mimo jiné ritonavir, sachinavir, telithromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, grapefruit nebo hořké pomeranče) se doporučuje odpovídající sledování.

Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH

Opakované dávky esomeprazolu, inhibitoru protonové pumpy, podávané v dávce 40 mg jednou denně, neprokázaly žádný klinicky významný účinek na kombinovanou expozici alektinibu a M4. Proto nejsou při společném podávání přípravku Alecensa s inhibitory protonové pumpy nebo jinými léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH (např. antagonisté H₂ receptorů nebo antacida) nutné žádné úpravy dávkování.

Účinek transportérů na vlastnosti alektinibu

M4 je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Jelikož alektinib inhibuje P-gp, neočekává se, že společné podávání s inhibitory P-gp bude mít relevantní účinek na expozici M4.

Účinky alektinibu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP

Alektinib a M4 vykazují *in vitro* slabou, na čase závislou inhibici CYP3A4 a alektinib v klinických koncentracích vykazuje *in vitro* slabý indukční potenciál vůči CYP3A4 a CYP2B6.

Opakované dávky 600 mg alektinibu neměly žádný vliv na expozici midazolamu (2 mg), senzitivního substrátu CYP3A. Proto není při společném podávání substrátů CYP3A nutná žádná úprava dávky. Nelze zcela vyloučit riziko indukce CYP2B6 a enzymů regulovaných pregnanovým X receptorem (PXR) kromě CYP3A4. Účinnost souběžného podání antikoncepčních tablet může být snížena.

Substráty P-gp

Alektinib a jeho hlavní účinný metabolit M4 jsou *in vitro* inhibitory efluxního transportéru P-gp. Alektinib a M4 proto mohou potenciálně zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů P-gp. Při souběžném podání přípravku Alecensa a substrátů P-gp (např. digoxin, dabigatran-etexilát, topotekan, sirolimus, everolimus, nilotinib a lapatinib) se doporučuje přiměřené monitorování.

Substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Alektinib a M4 jsou *in vitro* inhibitory efluxního transportéru BCRP. Alektinib a M4 proto mohou potenciálně zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů BCRP. Při souběžném podání přípravku Alecensa a BCRP substrátů (např. methotrexát, mitoxantron, topotekan a lapatinib) se doporučuje odpovídající monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že při léčbě přípravkem Alecensa je nezbytné předejít otěhotnění (viz bod 4.4).

Antikoncepce u ženských pacientek

Pacientky ve fertilním věku, kterým je podáván přípravek Alecensa, musí během léčby a alespoň 5 týdnů po poslední dávce přípravku Alecensa používat vysoce účinné antikoncepční metody (viz body 4.4 a 4.5).

Antikoncepce u mužských pacientů

Mužští pacienti, kterým je podáván přípravek Alecensa, a kteří mají partnerku ve fertilním věku, musí během léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alecensa používat vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.4).

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů o použití alektinibu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku může alektinib při jeho podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Pacientky, které otěhotní v průběhu léčby přípravkem Alecensa nebo během 5 týdnů po poslední dávce přípravku Alecensa, musí informovat svého lékaře a mají být poučeny o možném poškození plodu.

Mužští pacienti, jejichž partnerka otěhotní v průběhu jejich léčby přípravkem Alecensa nebo během 3 měsíců po poslední dávce přípravku Alecensa, musí informovat svého lékaře a jejich partnerka má vyhledat lékařskou pomoc kvůli možnému poškození plodu na základě aneugenního potenciálu léku (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda alektinib a/nebo jeho metabolity přecházejí do lidského mateřského mléka. Nelze proto vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Matky musí být upozorněny, aby v průběhu užívání přípravku Alecensa nekojily.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility na zvířatech k vyloučení vlivu alektinibu. V obecných studiích toxikologie nebyly u mužů či žen pozorovány žádné nežádoucí účinky na reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Alecensa má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí řídit a obsluhovat stroje opatrně, protože se u nich může během užívání přípravku Alecensa vyskytnout symptomatická bradykardie (např. synkopa, závrať, hypotenze) nebo poruchy vidění (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Údaje popsané níže odrážejí expozici přípravku Alecensa u 533 pacientů s resekovaným nebo pokročilým ALK pozitivním NSCLC. Tito pacienti dostávali přípravek Alecensa v doporučené dávce 600 mg dvakrát denně v pivotních klinických studiích s adjuvantní léčbou resekovaného NSCLC (BO40336, ALINA) nebo s léčbou pokročilého NSCLC (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673). Další informace o subjektech klinických studií viz bod 5.1.

Medián trvání expozice přípravku Alecensa ve studii BO40336 (ALINA; n = 128) byl 23,9 měsíce. Ve studii BO28984 (ALEX; n = 152) byl medián trvání expozice přípravku Alecensa 28,1 měsíců. V klinických studiích fáze II (NP28761, NP28673; n = 253) byl medián trvání expozice přípravku Alecensa 11,2 měsíců.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly zácpa, myalgie, edém, anémie, vyrážka, zvýšené hodnoty bilirubinu, zvýšené hodnoty ALT a zvýšené hodnoty AST.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 je přehled nežádoucích účinků, které se vyskytují v klinických studiích (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) u pacientů léčených přípravkem Alecensa.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 3 jsou prezentovány podle tříd orgánových systémů a četností definovaných pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$). V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající četnosti a závažnosti. Ve skupinách se stejnou četností a závažností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Alecensa v klinických studiích (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; n = 533)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinky (MedDRA)	Alecensa n = 533	
	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Kategorie četnosti (stupně 3-4)
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie ¹⁾	Velmi časté	Časté
Hemolytická anémie ²⁾	Časté	- *
Poruchy nervového systému		
Dysgeuzie ³⁾	Časté	Méně časté
Poruchy oka		
Poruchy zraku ⁴⁾	Časté	- *
Srdeční poruchy		
Bradykardie ⁵⁾	Velmi časté	- *
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	Velmi časté	Méně časté
Zvracení	Velmi časté	Méně časté
Zácpa	Velmi časté	Méně časté
Nauzea	Velmi časté	Méně časté
Stomatitida ⁶⁾	Časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Zvýšené hodnoty AST	Velmi časté	Časté
Zvýšené hodnoty ALT	Velmi časté	Časté
Zvýšené hodnoty bilirubinu ⁷⁾	Velmi časté	Časté
Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy	Velmi časté	Méně časté
Polékové poškození jater ⁸⁾	Méně časté	Méně časté

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinky (MedDRA)	Alecensa n = 533	
	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Kategorie četnosti (stupně 3-4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Vyrážka ⁹⁾	Velmi časté	Časté
Fotosenzitivita	Časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
Myalgie ¹⁰⁾	Velmi časté	Méně časté
Zvýšené hodnoty kreatinfosfokinázy v krvi	Velmi časté	Časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Akutní poškození ledvin	Méně časté	Méně časté**
Zvýšené hodnoty kreatininu v krvi	Časté	Méně časté**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Edém ¹¹⁾	Velmi časté	Méně časté
Vyšetření		
Zvýšení tělesné hmotnosti	Velmi časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Hyperurikemie ¹²⁾	Časté	-*

* Žádné nežádoucí účinky stupně 3-4 nebyly pozorovány.

** Zahrnuje jednu příhodu stupně 5 (zjištěnou v prostředí pokročilého NSCLC).

¹⁾ včetně případů anémie, snížení hodnoty hemoglobinu a normochromní normocytické anémie.

²⁾ případy hlášené ve studii BO40336 (n = 128).

³⁾ včetně případů dysgeuzie, hypogeuzie a poruchy chuti.

⁴⁾ včetně případů rozmazaného vidění, postižení zraku, sklivcových plovoucích zákalků, redukce zrakové ostrosti, astenopie, diplopie, fotofobie a fotopsie.

⁵⁾ včetně případů bradykardie a sinusové bradykardie.

⁶⁾ včetně případů stomatitidy a ulcerace v ústech.

⁷⁾ včetně případů zvýšených hodnot bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemie, zvýšených hodnot konjugovaného bilirubinu a zvýšených hodnot nekonjugovaného bilirubinu v krvi.

⁸⁾ včetně dvou pacientů s hlášeným polékovým poškozením jater odpovídajícím termínu MedDRA a jednoho pacienta s hlášeným zvýšením hladin AST a ALT stupně 4 s polékovým poškozením jater potvrzeným jaterní biopsií.

⁹⁾ včetně případů exantému, makulopapulózního exantému, akneiformní dermatitidy, erytému, generalizované vyrážky, papulózní vyrážky, svědivé vyrážky, makulózní vyrážky, exfoliativní vyrážky a erytematózní vyrážky.

¹⁰⁾ včetně případů myalgie, muskuloskeletální bolesti a artralgie.

¹¹⁾ včetně případů periferního edému, edému, generalizovaného edému, edému očních víček, periorbitálního edému, edému obličeje, lokalizovaného edému, periferního otoku, otoku obličeje, otoku rtů, otoku, otoku kloubů a otoku očních víček.

¹²⁾ včetně případů hyperurikemie a zvýšených hodnot kyseliny močové v krvi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

V klinických studiích se u 1,3 % pacientů léčených přípravkem Alecensa vyskytla ILD/pneumonitida, z toho 0,4 % případů byly stupně 3 a u 0,9 % pacientů byla léčba přerušena kvůli ILD/pneumonitidě. V klinické studii fáze III BO28984 nebyla ILD/pneumonitida stupně 3 nebo 4 pozorována u pacientů léčených přípravkem Alecensa oproti 2,0 % pacientů léčených krizotinibem. V žádné ze studií se nevyskytly žádné fatální případy ILD. U pacientů mají být sledovány plicní příznaky svědčící pro pneumonitidu (viz body 4.2 a 4.4).

Hepatotoxicita

V klinických studiích měli tři pacienti doloženo polékové poškození jater (z toho dva pacienti s hlášeným termínem polékové poškození jater a jeden pacient s hlášenými elevacemi hodnot AST a ALT stupně 4, který měl pomocí jaterní biopsie doloženo polékové poškození jater). U pacientů léčených přípravkem Alecensa v klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky zvýšení hladin AST, resp. ALT (22,7 %, resp. 20,1 %). Většina těchto nežádoucích účinků měla intenzitu stupně 1 a 2 a nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 3,0 %, resp. 3,2 % pacientů se zvýšenými

hladinami AST, resp. ALT. Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly v prvních 3 měsících léčby, byly obvykle přechodné a upravily se po dočasném přerušení léčby přípravkem Alecensa (hlášeno u 2,3 %, resp. 3,6 % pacientů) nebo po snížení dávky (1,7 %, resp. 1,5 %). U 1,1 %, resp. 1,3 % pacientů vedlo zvýšení AST, resp. ALT k ukončení léčby přípravkem Alecensa. Zvýšení hladiny ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 bylo každé pozorováno u 5 % pacientů léčených přípravkem Alecensa oproti 16 % a 11 % pacientů léčených krizotinibem v klinické studii fáze III BO28984.

V klinických studiích byly u 25,1 % pacientů léčených přípravkem Alecensa hlášeny nežádoucí účinky zvýšení hladiny bilirubinu. Většina těchto nežádoucích účinků měla intenzitu stupně 1 a 2; nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 3,4 % pacientů. Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly v prvních 3 měsících léčby, byly obvykle přechodné a většina se upravila po úpravě dávky. U 7,7 % pacientů vedlo zvýšení hladiny bilirubinu k úpravě dávky a u 1,5 % pacientů zvýšení hladiny bilirubinu vedlo k ukončení léčby přípravkem Alecensa. V klinické studii fáze III BO28984 bylo zvýšení hodnot bilirubinu stupně 3 nebo 4 pozorováno u 3,9 % pacientů léčených přípravkem Alecensa oproti žádnému pacientovi léčenému krizotinibem.

U jednoho pacienta (0,2 %) léčeného v klinických studiích s přípravkem Alecensa došlo k současným elevacím ALT nebo AST větším nebo rovným trojnásobku ULN a celkového bilirubinu větším nebo rovným dvojnásobku ULN s normální alkalickou fosfatázou.

U pacientů mají být sledovány jaterní funkce včetně ALT, AST a celkového bilirubinu, jak je uvedeno v bodě 4.4, a mají být řešeny podle doporučení v bodě 4.2.

Bradykardie

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Alecensa hlášeny případy bradykardie (11,1 %) stupně 1 nebo 2. U žádného pacienta nebyly hlášeny případy závažnosti stupně ≥ 3 .

U 102 z 521 pacientů (19,6 %) léčených přípravkem Alecensa, u kterých byla k dispozici sériová EKG, byly po podání dávky hodnoty srdečního tepu nižší než 50 tepů za minutu. V klinické studii fáze III BO28984 byly u 15 % pacientů léčených přípravkem Alecensa po podání dávky hodnoty srdečního tepu nižší než 50 tepů za minutu oproti 21 % pacientů léčených krizotinibem. Pacienti, u nichž došlo k symptomatické bradykardii, mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodech 4.2 a 4.4. Žádný případ bradykardie nevedl k ukončení léčby přípravkem Alecensa.

Závažná myalgie a elevace CPK

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Alecensa hlášeny případy myalgie (34,9 %) zahrnující epizody myalgie (24,0 %), artralgie (16,1 %) a muskuloskeletální bolesti (0,9 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 a 2 a u pěti pacientů (0,9 %) došlo k události stupně 3. U devíti pacientů (1,7 %) byla nutná úprava dávkování přípravku Alecensa z důvodu těchto nežádoucích účinků; kvůli těmto příhodám myalgie nebyla léčba přípravkem Alecensa ukončena. Elevace CPK se vyskytly u 55,6 % ze 491 pacientů s dostupnými laboratorními hodnotami CPK v klinických studiích s přípravkem Alecensa. Četnost výskytu elevací CPK stupně ≥ 3 byla 5,5 %. Medián do doby elevace hladiny CPK stupně ≥ 3 byl napříč klinickými studiemi 15 dnů. K úpravě dávky kvůli elevaci CPK došlo u 5,3 % pacientů; nedošlo k ukončení léčby přípravkem Alecensa z důvodu elevace CPK. V klinické studii BO28984 byla hlášena závažná artralgie u jednoho pacienta (0,7 %) v ramenu s alektinibem a u dvou pacientů (1,3 %) v ramenu s krizotinibem. Elevace CPK stupně ≥ 3 byla hlášena u 3,9 % pacientů léčených přípravkem Alecensa a u 3,3 % pacientů léčených krizotinibem.

Hemolytická anémie

Hemolytická anémie byla zjištěna u 3,1 % pacientů léčených přípravkem Alecensa v prostředí klinické studie. Jednalo se o případy stupně 1 nebo 2 (nezávažné), které nevedly k ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.4).

Gastrointestinální účinky

Nejčastěji hlášenými gastrointestinálními účinky byla zácpa (38,6 %), nauzea (17,4 %), průjem (17,4 %) a zvracení (12,0 %). Jednalo se většinou o lehké nebo středně těžké nežádoucí účinky; nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny v případě průjmu (0,9 %), nauzey (0,4 %), zvracení (0,2 %)

a zácpy (0,4 %). Tyto nežádoucí účinky nevedly k ukončení léčby přípravkem Alecensa. Medián doby do začátku zácpy, nauzey, průjmu a/nebo zvracení v klinických studiích byl 21 dnů. Po prvním měsíci léčby se četnost příhod snížila. V klinické studii fáze III BO28984 byla hlášena nauzea, průjem a zácpa stupně 3 a 4, každá u jednoho pacienta (0,7 %) v ramenu s alektinibem a incidence nauzey, průjmu a zvracení stupně 3 a 4 byla u 3,3 %, 2,0 % a 3,3 % v ramenu s krizotinibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Pacienti, u nichž dojde k předávkování, mají být pečlivě sledováni a má být zavedena obecná podpůrná péče. Na předávkování přípravkem Alecensa neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz; ATC kód: L01ED03.

Mechanismus účinku

Alektinib je vysoce selektivní a potentní inhibitor ALK a RET (*rearranged during transfection* – přestavba genu kódujícího tyrosinkinázu během transfekce) tyrosinkinázy. V preklinických studiích vedla inhibice ALK tyrosinkinázy k blokádě „downstream“ signalizační dráhy včetně přenašeče signálu a aktivátoru transkripce (STAT) 3 a fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) / proteinkinázy B (AKT) a k indukci smrti nádorových buněk (apoptóze).

Alektinib *in vitro* a *in vivo* prokázal aktivitu proti mutantním formám enzymu ALK včetně mutací zodpovědných za rezistenci na krizotinib. Hlavní metabolit alektinibu (M4) prokázal *in vitro* obdobnou potenci a aktivitu.

Podle preklinických údajů není alektinib substrátem P-gp nebo BCRP, které jsou oba efluxními transportéry v hematoencefalické bariéře, a je proto schopný se distribuovat do centrálního nervového systému a přetrvávat v něm.

Klinická účinnost a bezpečnost

Adjuvantní léčba resekovaného ALK pozitivního NSCLC

Účinnost přípravku Alecensa v adjuvantní léčbě pacientů sALK pozitivním NSCLC po úplné resekci nádoru byla prokázána v globální randomizované otevřené klinické studii fáze III (BO40336; ALINA). Způsobilí pacienti museli mít NSCLC ve stadiu IB (nádory ≥ 4 cm) až stadiu IIIA podle klasifikačního systému Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC), 7. vydání, s ALK pozitivitou určenou místním testem ALK s označením CE nebo centrálním imunohistochemickým (IHC) testem Ventana ALK (D5F3).

Následující kritéria výběru definují pacienty s vysokým rizikem rekurence, kteří jsou zahrnuti do terapeutické indikace a odrážejí populaci pacientů s NSCLC ve stadiu IB (≥ 4 cm) až IIIA, podle 7. vydání klasifikačního systému UICC/AJCC:

Velikost nádoru ≥ 4 cm; nebo nádory jakékoli velikosti s klasifikací N1 nebo N2; nebo nádory postihující hrudní struktury (přímo postihující parietální pleuru, hrudní stěnu, bránici, frenický nerv,

mediastinální pleuru, parietální perikard, mediastinum, srdce, velké cévy, tracheu, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu); nebo nádory v hlavním bronchu ve vzdálenosti do 2 cm distálně od kariny, avšak bez postižení kariny; nebo nádory s přidruženou atelektázou či obstrukční pneumonitidou celé plíce; nebo samostatný nádorový uzel (uzly) v téže laloku nebo jiném stejnostranném laloku jako primární nádor.

Do studie nebyli zahrnuti pacienti s klasifikací N2 s nádory postihujícími také mediastinum, srdce, velké cévy, tracheu, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu nebo se samostatným nádorovým uzlem (uzly) v jiném stejnostranném laloku.

Pacienti byli po resekci nádoru randomizováni (1 : 1) k přípravku Alecensa nebo chemoterapii na bázi platiny. Randomizace byla stratifikována podle rasového původu (asijský a neasijský) a stadia onemocnění (IB, II a IIIA). Přípravek Alecensa byl podáván v doporučené perorální dávce 600 mg dvakrát denně po celkovou dobu 2 let nebo do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Chemoterapie na bázi platiny byla podávána intravenózně po dobu 4 cyklů, každý cyklus v trvání 21 dnů, podle jednoho z následujících režimů:

Cisplatina 75 mg/m² ve dnu 1 plus vinorelbin 25 mg/m² ve dnech 1 a 8

Cisplatina 75 mg/m² ve dnu 1 plus gemcitabin 1 250 mg/m² ve dnech 1 a 8

Cisplatina 75 mg/m² ve dnu 1 plus pemetrexed 500 mg/m² ve dnu 1

V případě nesnášenlivosti režimu na bázi cisplatiny byla místo cisplatiny ve výše uvedených kombinacích podávána karboplatina v dávce odpovídající ploše pod křivkou plazmatické koncentrace volné karboplatiny v závislosti na čase (AUC) 5 mg/ml/min nebo AUC 6 mg/ml/min.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez známek onemocnění (DFS) hodnocené zkoušejícím. DFS bylo definováno jako doba od data randomizace do data výskytu některé z následujících událostí: první doložená rekurence onemocnění, nový primární NSCLC nebo úmrtí z jakékoli příčiny podle toho, co nastalo dříve. Sekundárními a výzkumnými cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (OS) a doba do rekurence v CNS nebo úmrtí (CNS-DFS).

Celkem bylo hodnoceno 257 pacientů: 130 pacientů bylo randomizováno do ramene s přípravkem Alecensa a 127 pacientů bylo randomizováno do ramene s chemoterapií. Celkový medián věku byl 56 let (rozmezí: 26 až 87 let) a 24 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let, 52 % pacientů byly ženy, 56 % pacientů byli Asijci, 60 % pacientů nikdy nekouřilo, 53 % pacientů mělo ECOG PS 0, 10 % pacientů mělo onemocnění ve stadiu IB, 36 % ve stadiu II a 54 % ve stadiu IIIA.

Studie ALINA prokázala statisticky významné zlepšení DFS u pacientů léčených přípravkem Alecensa ve srovnání s pacienty léčenými chemoterapií v populacích pacientů ve stadiu II–IIIA a ve stadiu IB (≥ 4 cm) až IIIA (ITT). Údaje o OS nebyly v době analýzy DFS zralé, celkově byla hlášena 2,3 % úmrtí. Medián délky sledování přežití byl 27,8 měsíce v ramenu s přípravkem Alecensa a 28,4 měsíce v ramenu s chemoterapií.

Výsledky účinnosti pro DFS shrnuje tabulka 4 a obrázek 1.

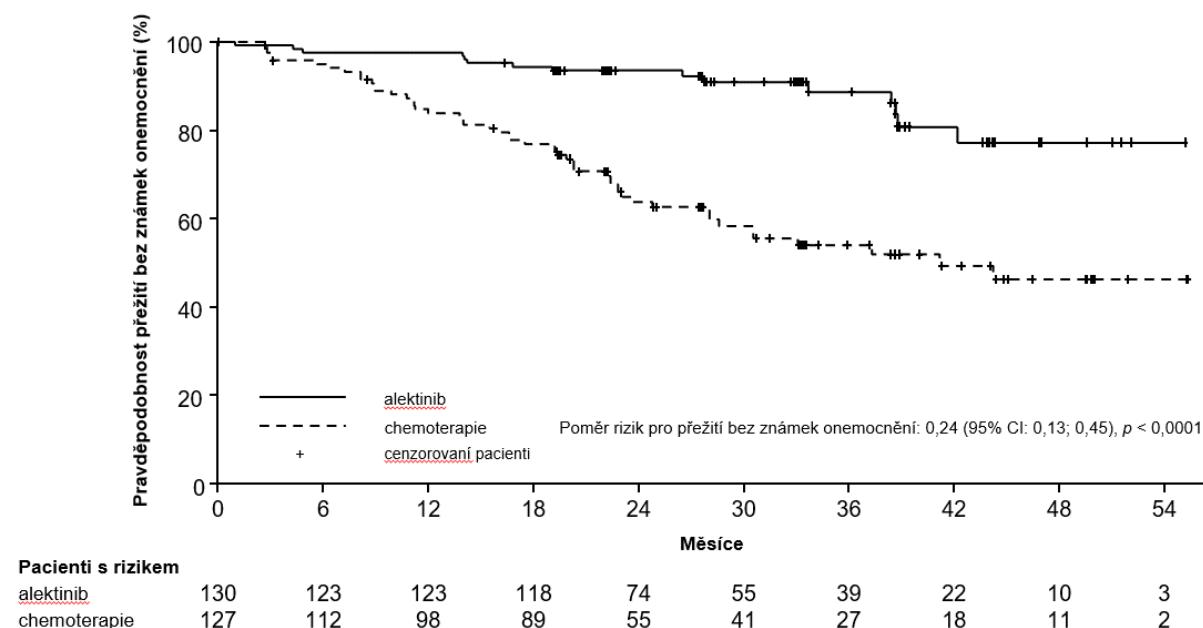
Tabulka 4 Výsledky pro DFS hodnoceného zkoušejícím ve studii ALINA

Parametr účinnosti	Stadium II–IIIA		ITT populace	
	Alecensa n = 116	Chemoterapie n = 115	Alecensa n = 130	Chemoterapie n = 127
Počet příhod DFS (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Medián DFS, měsíce (95% CI)	NE (NE; NE)	44,4 (27,8; NE)	NE (NE; NE)	41,3 (28,5; NE)
Stratifikovaný HR (95% CI)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
Hodnota p (log-rank)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = přežití bez známek onemocnění; ITT = pacienti se záměrem léčit; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; HR = poměr rizik.

* Stratifikovaná podle rasového původu ve stadiu II–IIIA, stratifikovaná podle rasového původu a stadia ve stadiu IB–IIIA.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka DFS hodnoceného zkoušejícím v populaci ITT



Léčba pokročilého ALK pozitivního NSCLC

Dosud neléčení pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Alecensa byla zkoumána v globální randomizované otevřené klinické studii fáze III (BO28984, ALEX) u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), kteří dosud nebyli léčeni. Před zařazením do studie bylo vyžadováno centrální testování tkáňových vzorků všech pacientů na přítomnost positivity exprese proteinu ALK pomocí Ventana anti-ALK (D5F3) imunohistochemie.

Do studie fáze III bylo zařazeno celkem 303 pacientů, 151 pacientů bylo randomizováno do ramene s krizotinibem a 152 pacientů bylo randomizováno do ramene s přípravkem Alecensa, v němž dostávali přípravek Alecensa perorálně v doporučené dávce 600 mg dvakrát denně.

Stratifikačními faktory pro randomizaci byl výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group ((ECOG PS) (0/1 oproti 2)), rasa (asijská oproti neasijské) a metastázy v centrálním nervovém

systému (CNS) při zahájení (ano oproti ne). Primárním cílovým parametrem studie bylo prokázání superiority přípravku Alecensa oproti krizotinibu vycházející z přežití bez progresu (PFS) na základě posouzení zkoušejícího pomocí kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) verze 1.1. Demografické znaky a charakteristiky onemocnění při zahájení pro přípravek Alecensa byly střední věk 58 let (54 let u krizotinibu), 55 % byly ženy (58 % u krizotinibu), 55 % bylo neasijské rasy (54 % u krizotinibu), 61 % bez kouření v anamnéze (65 % u krizotinibu), 93 % mělo výkonnostní stav ECOG PS 0 nebo 1 (93 % u krizotinibu), 97 % mělo onemocnění stadia IV (96 % u krizotinibu), 90 % mělo adenokarcinom dle histologie (94 % u krizotinibu), 40 % s metastázami v CNS při zahájení (38 % u krizotinibu) a 17 % po ozáření (14 % u krizotinibu).

Tabulka 5 Souhrn výsledků účinnosti ze studie BO28984 (ALEX)

	Krizotinib N = 151	Alecensa N = 152
Medián trvání (měsíce) [95% CI]	NE [NE; NE]	[NE; NE]
HR [95% CI]	0,76 [0,48; 1,20]	
Délka trvání odpovědi (INV) Medián trvání (měsíce) [95% CI]	N = 114 11,1 [7,9; 13,0]	N = 126 NE [NE; NE]
CNS-ORR u pacientů s měřitelnými metastázami v CNS při zahájení CNS respondéři n (%) [95% CI]	N = 22 11 (50 %) [28,2; 71,8]	N = 21 17 (81 %) [58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5 %)	8 (38 %)
CNS-DOR, medián trvání (měsíce) [95% CI]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR u pacientů s měřitelnými a neměřitelnými metastázami v CNS při zahájení (IRF) CNS respondéři n (%) [95% CI]	n = 58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0]	n = 64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9 %)	29 (45 %)
CNS-DOR, medián trvání (měsíce) [95% CI]	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

*Klíčový sekundární cílový parametr hierarchického testování

** Konkurenční analýza rizik progresu v CNS, systémové progresu a úmrtí jako konkurenční příhody

*** 2 pacienti v ramenu s krizotinibem a 6 pacientů v ramenu s alektinibem dosáhlo CR

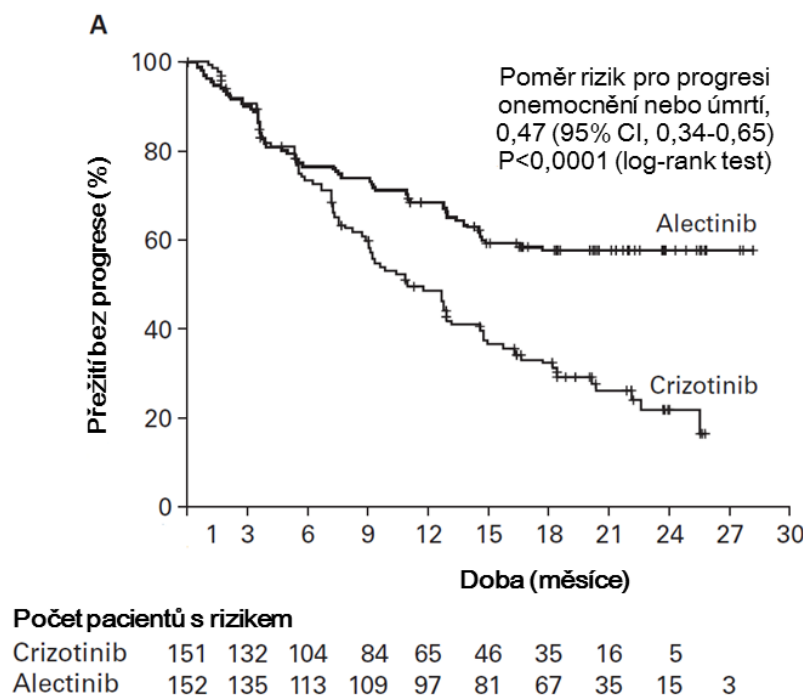
CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; DOR = trvání odpovědi; HR = poměr rizika;

INV = zkoušející; IRF = Nezávislá hodnotící komise (Independent Review Committee); NE = nelze odhadnout;

ORR = výskyt objektivní odpovědi; PFS = přežití bez progresu

Přínos pro PFS byl konzistentní u pacientů s metastázami v CNS při zahájení (poměr rizik [HR] = 0,40, 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,25-0,64, medián PFS pro přípravek Alecensa = nehodnotitelný [NE], 95% CI: 9,2-NE, medián PFS pro krizotinib = 7,4 měsíce, 95% CI: 6,6-9,6) i bez metastáz v CNS při zahájení (HR = 0,51, 95% CI: 0,33-0,80, medián PFS pro přípravek Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, medián doby PFS pro krizotinib = 14,8 měsíců, 95% CI: 10,8-20,3); což naznačuje přínos přípravku Alecensa v porovnání s krizotinibem v obou podskupinách.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka PFS posouzeného zkoušejícím (INV) ve studii BO28984 (ALEX)



Pacienti již léčení krizotinibem

Ve dvou klinických studiích fáze I/II (NP28673 a NP28761) byla zkoumána bezpečnost a účinnost přípravku Alecensa u pacientů s ALK pozitivním NSCLC, kteří již byli léčení krizotinibem.

NP28673

Studie NP28673 byla jednoramenná, multicentrická studie fáze I/II prováděná u pacientů s ALK pozitivním pokročilým NSCLC, u nichž v minulosti při léčbě krizotinibem došlo k progresi. Kromě krizotinibu mohli pacienti dostávat předchozí chemoterapeutickou léčbu. Do části studie fáze II bylo zařazeno celkem 138 pacientů a dostávali perorálně přípravek Alecensa v doporučené dávce 600 mg dvakrát denně.

Primárním cílovým parametrem bylo posoudit účinnost přípravku Alecensa podle četnosti objektivní odpovědi (objective response rate (ORR)) na základě posouzení nezávislé hodnotící komise (Independent Review Committee (IRC)) pomocí kritérií RECIST verze 1.1 v celkové populaci (s a bez předchozího podávání cytotoxických chemoterapeutických léčeb). Společným primárním cílovým parametrem bylo posoudit ORR na základě posouzení centrální komise IRC pomocí kritérií RECIST 1.1 u pacientů s předchozím podáváním cytotoxických chemoterapeutických léčeb. Při nižším limitu spolehlivosti pro odhadovanou ORR nad předem specifikovaným 35% prahem by bylo dosaženo statisticky významného výsledku.

Demografické údaje pacientů odpovídaly populaci s ALK pozitivním NSCLC. Demografické charakteristiky celkové populace studie byly: 67 % bělochů, 26 % Asiatů, 56 % žen a medián věku byl 52 let. Většina pacientů nikdy nekouřila (70 %). ECOG PS byl při zahájení 0 nebo 1 u 90,6 % pacientů a 2 u 9,4 % pacientů. V době vstupu do studie mělo 99 % pacientů onemocnění ve stadiu IV, 61 % mělo mozkové metastázy a u 96 % pacientů byly nádory klasifikovány jako adenokarcinom. Mezi pacienty zařazenými do studie došlo u 20 % pacientů v minulosti k progresi při léčbě samotným krizotinibem a u 80 % došlo v minulosti k progresi při léčbě krizotinibem a nejméně jednou chemoterapeutickou léčbou.

Studie NP28761

Studie NP28761 byla jednoramenná, multicentrická studie fáze I/II prováděná u pacientů s ALK pozitivním pokročilým NSCLC, u nichž v minulosti došlo při léčbě krizotinibem k progresi. Kromě krizotinibu mohli být pacienti v minulosti léčeni chemoterapií. Do části studie fáze II bylo zařazeno celkem 87 pacientů a dostávali perorálně přípravek Alecensa v doporučené dávce 600 mg dvakrát denně.

Primárním cílovým parametrem bylo posoudit účinnost přípravku Alecensa podle četnosti objektivní odpovědi (ORR)) na základě posouzení centrální nezávislé hodnotící komise (IRC) pomocí kritérií RECIST verze 1. 1. Při nižším limitu spolehlivosti pro odhadovanou ORR nad předem specifikovaným 35 % prahem by bylo dosaženo statisticky významného výsledku.

Demografické údaje pacientů odpovídaly populaci s ALK pozitivním NSCLC. Demografické charakteristiky celkové populace studie byly: 84 % bělochů, 8 % Asiatů, 55 % žen. Medián věku byl 54 let. Většina pacientů nikdy nekouřila (62 %). ECOG PS byl při zahájení 0 nebo 1 u 89,7 % pacientů a 2 u 10,3 % pacientů. V době vstupu do studie mělo 99 % pacientů onemocnění ve stadiu IV, 60 % mělo mozkové metastázy a u 94 % pacientů byly nádory klasifikovány jako adenokarcinom. Mezi pacienty zařazenými do studie došlo u 26 % pacientů k dřívější progresi při léčbě samotným krizotinibem a u 74 % došlo k dřívější progresi při léčbě krizotinibem a nejméně jednou chemoterapeutickou léčbou.

Tabulka 6 shrnuje hlavní výsledky studií NP28673 a NP28761 týkající se účinnosti. Tabulka 7 uvádí souhrn sdružené analýzy cílových parametrů účinnosti CNS.

Tabulka 6 Výsledky účinnosti ze studií NP28673 a NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dvakrát denně	NP28761 Alecensa 600 mg dvakrát denně
Medián doby sledování (měsíců)	21 (rozmezí 1 – 30)	17 (rozmezí 1 – 29)
Primární parametry účinnosti		
ORR (IRC) v populaci RE Počet pacientů s odpovědí N (%) [95% CI]	n = 122 ^a 62 (50,8 %) [41,6 %; 60,0 %]	n = 67 ^b 35 (52,2 %) [39,7 %; 64,6 %]
ORR (IRC) u pacientů po předchozí chemoterapii Počet pacientů s odpovědí N (%) [95% CI]	n = 96 43 (44,8 %) [34,6 %; 55,3 %]	
Sekundární parametry účinnosti		
DOR (IRC) Počet pacientů s příhodou N (%) Medián (měsíce) [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) Počet pacientů s příhodou N (%) Medián doby trvání (měsíce) [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 = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; NE = neodhadnutelné; ORR = výskyt objektivní odpovědi; PFS = přežití bez progresu; RE = hodnotitelná odpověď

^a 16 pacientů nemělo výchozí měřitelné onemocnění podle IRC a IRC je nezahrnula do populace s hodnotitelnou odpovědí.

^b 20 pacientů nemělo výchozí měřitelné onemocnění podle IRC a IRC je nezahrnula do populace s hodnotitelnou odpovědí.

Výsledky ORR u studií NP28673 a NP28761 byly konzistentní napříč podskupinami podle výchozích charakteristik pacientů, například věku, pohlaví, rasy, ECOG PS, metastáz v CNS a předchozího podání chemoterapie, zvláště když vezmeme v úvahu nízký počet pacientů v některých podskupinách.

Tabulka 7 Souhrn sdružené analýzy primárních cílových parametrů CNS ze studií NP28673 a NP28761

CNS Parametry (NP28673 a NP28761)	Alecensa 600 mg dvakrát denně
Pacienti s měřitelnými lézemi CNS při zahájení	n = 50
CNS ORR (IRC)	
Pacienti s odpovědí (%)	32 (64,0 %)
[95% interval spolehlivosti]	[49,2 %; 77,1 %]
Úplná odpověď	11 (22,0 %)
Částečná odpověď	21 (42,0 %)
CNS DOR (IRC)	n = 32
Počet pacientů s událostmi (%)	18 (56,3 %)
Medián (měsíce)	11,1
[95% interval spolehlivosti]	[7,6; NE]

CI = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; IRC = nezávislá kontrolní komise; ORR = četnost objektivní odpovědi; NE = neodhadnutelné

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Alecensa u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem plic (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s ALK pozitivním NSCLC a u zdravých osob byly charakterizovány farmakokinetické parametry alektinibu a jeho hlavního metabolitu (M4). Na základě populační farmakokinetické analýzy byly u alektinibu hodnoty geometrického průměru (koeficient variace %) C_{max} , C_{min} a $AUC_{0-12hod}$ v rovnovážném stavu přibližně 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) a 7430 ng*h/ml (45,7%) v daném pořadí. U M4 byly geometricky průměrné hodnoty C_{max} , C_{min} a $AUC_{0-12hod}$ v rovnovážném stavu přibližně 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) a 2810 ng*h/ml (45,9%), v daném pořadí.

Absorpce

Po perorálním podání 600 mg dvakrát denně po jídle byl alektinib u pacientů s ALK pozitivním NSCLC absorbován a dosáhl T_{max} po přibližně 4 až 6 hodinách.

Rovnovážného stavu alektinibu je při kontinuálním podávání 600 mg dvakrát denně dosaženo během 7 dnů. Poměr akumulace u režimu podávání 600 mg dvakrát denně byl přibližně 6násobný. Farmakokinetická analýza populace potvrzuje proporcionalitu dávky alektinibu v celém dávkovém rozmezí od 300 do 900 mg po jídle.

Absolutní biologická dostupnost alektinibu ve formě tobolek byla u zdravých osob po jídle 36,9 % (90% interval spolehlivosti: 33,9 %; 40,3 %).

Po jednorázovém perorálním podání 600 mg s velmi tučným, vysoce kalorickým jídlem stoupla ve srovnání s podmínkami nalačno expozice kombinace alektinibu a M4 přibližně trojnásobně (viz bod 4.2).

Distribuce

Alektinib a jeho hlavní metabolit M4 se silně vážou na lidské plazmatické proteiny (>99 %), nezávisle na koncentraci léčivé látky. *In vitro* jsou v klinicky relevantních koncentracích poměry průměrných koncentrací mezi krví a plazmou člověka 2,64; resp. 2,50 pro alektinib, resp. M4.

Geometrický průměr distribučního objemu alektinibu v rovnovážném stavu (V_{ss}) po intravenózním (i.v.) podání byl 475 l, což ukazuje na extenzivní distribuci do tkání.

Podle údajů získaných *in vitro* není alektinib substrátem P-gp. Alektinib a M4 nejsou substráty BCRP nebo polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/B3.

Biotransformace

Studie metabolismu *in vitro* prokázaly, že hlavním izoenzymem CYP zprostředkovávajícím metabolismus alektinibu a jeho hlavního metabolitu M4 je CYP3A4 a odhaduje se, že se na metabolismu alektinibu podílí 40-50 %. Výsledky studie hmotnostní bilance u člověka prokázaly, že alektinib a M4 byly hlavními cirkulujícími složkami v plazmě představujícími přibližně 76 % celkové radioaktivity. Poměr geometrických průměrů metabolitu oproti mateřské látce v rovnovážném stavu je 0,399.

Metabolit M1b byl nalezen jako minoritní metabolit *in vitro* a v plazmě u zdravých dobrovolníků. Tvorbu metabolitu M1b a jeho minoritního isomeru M1a pravděpodobně katalyzuje kombinace CYP izozymů (včetně jiných izozymů než CYP3A) a aldehyddehydrogenáz (ALDH).

Podle studií *in vitro* alektinib ani jeho hlavní aktivní metabolit (M4) neinhibují CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6 v klinicky relevantních koncentracích. Alektinib neinhiboval OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 nebo OCT2 v klinicky relevantních koncentracích *in vitro*.

Eliminace

Po podání jednorázové dávky ^{14}C -značeného alektinibu perorálně zdravým osobám byla většina radioaktivity vyloučena stolicí (průměrný záchyt 97,8 %) s minimální exkrecí močí (průměrný záchyt 0,46 %). Stolicí bylo vyloučeno 84 %, resp. 5,8 % dávky nezměněného alektinibu, resp. M4.

Podle populační PK analýzy byla zdánlivá clearance (Cl/F) alektinibu 81,9 l/hodinu. Geometrický průměr jednotlivých eliminačních poločasů alektinibu se odhaduje na 32,5 hodiny. Odpovídající hodnoty pro M4 byly 217 l/hodinu, resp. 30,7 hodiny.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

Nepatrné množství alektinibu a aktivního metabolitu M4 se vylučuje nezměněné močí (< 0,2 % dávky). Na základě populační farmakokinetické analýzy byly expozice alektinibu a M4 u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a normální renální funkcí podobné. Farmakokinetika alektinibu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zkoumána.

Porucha funkce jater

Protože k eliminaci alektinibu dochází hlavně prostřednictvím metabolismu v játrech, může poškození jater zvýšit plazmatickou koncentraci alektinibu a/nebo jeho hlavního metabolitu M4. Na základě populační farmakokinetické analýzy byly expozice alektinibu a M4 u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a normálními jaterními funkcemi podobné.

Po podání jedné perorální dávky 300 mg alektinibu pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) zůstala hodnota C_{max} alektinibu stejná a hodnota AUC_{inf} byla 2,2krát vyšší v porovnání se stejnými parametry dosaženými u zdravých subjektů. U M4 se hodnoty C_{max} a AUC_{inf} snížily o 39 % resp. 34 %, výsledná kombinovaná expozice alektinibu a M4 (AUC_{inf}) byla 1,8krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými subjekty.

Ve studii s pacienty s poruchou funkce jater byla také zahrnuta skupina se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a v této skupině byla pozorována mírně zvýšená expozice alektinibu v porovnání se zdravými subjekty. U pacientů ve skupině s třídou B dle Child-Pugh klasifikace nebyly všeobecně zaznamenány abnormální hodnoty bilirubinu, albuminu nebo změna protrombinového času, což naznačuje možnost, že nepředstavovali zcela reprezentativní vzorek pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se sníženou metabolickou kapacitou.

Vliv věku, tělesné hmotnosti, rasového původu a pohlaví

Věk, tělesná hmotnost, rasový původ ani pohlaví nemají žádný klinicky významný vliv na systémovou expozici alektinibu a M4. Do klinických studií byli zařazeni pacienti s tělesnou hmotností v rozmezí od 36,9 do 123 kg. Pro pacienty s extrémní tělesnou hmotností (> 130 kg) nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Studie kancerogenity zjišťující kancerogenní potenciál alektinibu nebyly provedeny.

Mutagenita

In vitro nebyl alektinib v Amesově testu (test reverzní mutace bakterií) mutagenní, ale navodil mírné zvýšení numerických aberací v *in vitro* cytogenetické analýze s užitím CHL buněk (buňky plic čínského křečička) s metabolickou aktivací a mikrojader v mikronukleovém testu kostní dřeně potkanů. Mechanismem navození mikrojader byla abnormální chromozomální segregace (aneugenita), nikoli klastogenní účinek na chromozomy.

Porucha fertility

Nebyly prováděny žádné studie fertility u zvířat posuzující účinky alektinibu. Ve všeobecných toxikologických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí a samičí reprodukční orgány. Tyto studie byly prováděny u potkanů a opic v expozicích stejných nebo vyšších než 2,6násobek či 0,5násobek expozice u člověka, měřené podle plochy pod křivkou (AUC), při doporučené dávce 600 mg dvakrát denně.

Teratogenita

Alektinib způsobil embryofetální toxicitu u březích potkanů a králíků. U březích potkanů způsobil alektinib totální embryofetální ztrátu (potrat) při expozicích 4,5krát větších než expozice AUC u člověka a malé plody s opožděnou osifikací a menšími orgánovými abnormalitami při expozicích 2,7krát větších než expozice AUC u člověka. U březích králíků způsobil alektinib embryofetální ztrátu, malé plody a zvýšený výskyt kosterních změn při expozicích 2,9krát větších než expozice AUC u člověka při doporučené dávce.

Další

Alektinib absorbuje ultrafialové (UV) záření mezi 200 a 400 nm a v *in vitro* testu fotobezpečnosti na kultivovaných myších fibroblastech po ozáření UVA prokázal fototoxický potenciál.

V toxikologických studiích s opakovanými dávkami v klinicky relevantních expozicích byly u potkanů i opic cílovými orgány zejména erytroidní systém, gastrointestinální trakt a hepatobiliární systém.

Při expozicích stejných nebo vyšších než 10-60 % expozice u člověka podle AUC při doporučené dávce byla pozorována abnormální morfologie erytrocytů. Rozšíření proliferací zóny ve sliznici gastrointestinálního traktu (GIT) bylo u obou druhů pozorováno při expozicích stejných nebo vyšších než 20-120 % AUC expozice u člověka při doporučené dávce. U potkanů a/nebo opic bylo při expozicích stejných nebo vyšších než 20-30 % expozice podle AUC u člověka při doporučené dávce pozorováno zvýšení jaterní alkalické fosfatázy (ALP) a přímého bilirubinu, a také vakuolizace/degenerace/nekróza epitelu žlučových a rozšíření/fokální nekróza hepatocytů.

U opic byl při přibližně klinicky relevantních expozicích pozorován mírný hypotenzní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktózy

Hyprolóza

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát

Vápenatá sůl karmelózy

Tobolka

Hypromelóza

Karagenan

Chlorid draselný

Oxid titaničitý (E 171)

Kukuřičný škrob

Karnaubský vosk

Potiskový inkoust

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Karnaubský vosk

Bílý šelak

Glycerol-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky

Uchovávejte v původním obalu, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al (PA/Al/PVC/Al) blistry obsahující 8 tvrdých tobolek.

Velikost balení: 224 (4 balení po 56) tvrdých tobolek.

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujícím vysoušedlo.

Velikost balení: 240 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. února 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Držitel rozhodnutí o registraci je povinen předložit následující výsledky studie BO40336 k dalšímu zhodnocení účinnosti přípravku Alecensa v monoterapii k adjuvantní léčbě po úplné resekci nádoru dospělých pacientů s ALK pozitivním NSCLC ve stadiu IB (≥ 4 cm) až IIIA:	
• aktualizované deskriptivní výsledky pro DFS a deskriptivní výsledky pro OS	3. čtvrtletí 2025
• výsledky pro přežití po 5 letech z následného sledování	3. čtvrtletí 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BLISTROVÁ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky
alektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje alektinib-hydrochlorid v množství odpovídajícímu 150 mg alektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sodík. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

224 (4 balení po 56) tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1169/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

alecensa

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO BLISTROVÁ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky
alektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje alektinib-hydrochlorid v množství odpovídajícímu 150 mg alektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sodík. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

56 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1169/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

alecensa

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky
alektinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky
alektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje aлектinib-hydrochlorid v množství odpovídajícímu 150 mg aлектinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sodík. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

240 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1169/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

alecensa

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky
alektinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje alektinib-hydrochlorid v množství odpovídajícímu 150 mg alektinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sodík. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

240 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1169/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky alektinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Alecensa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Alecensa užívat
3. Jak se přípravek Alecensa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Alecensa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Alecensa a k čemu se používá

Co je přípravek Alecensa

Přípravek Alecensa je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku alektinib.

K čemu se přípravek Alecensa používá

Přípravek Alecensa se používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem nádorového onemocnění plic nazývaného „nemalobuněčný karcinom plic“ (anglická zkratka je NSCLC). Užívá se v případě, že nádor plic je „ALK pozitivní“ – to znamená, že nádorové buňky mají chybu v genu, který tvoří enzym nazvaný ALK („anaplastická lymfomová kináza“). Viz níže „Jak přípravek Alecensa působí“.

Přípravek Alecensa Vám může být předepsán:

- po odstranění nádoru jako pooperační (adjuvantní) léčba nebo
- jako první léčba nádorového onemocnění plic, které se rozšířilo do ostatních částí těla (je pokročilé), nebo pokud jste byl(a) dříve léčen(a) přípravkem obsahujícím „krizotinib“.

Jak přípravek Alecensa působí

Přípravek Alecensa blokuje účinek enzymu nazývaného „ALK tyrosinkináza“. Abnormální formy tohoto enzymu (zapříčiněné chybou genu, který je vytváří) napomáhají růstu nádorových buněk. Přípravek Alecensa může zpomalit nebo zastavit růst zhoubného nádoru a může zabránit návratu nádorového onemocnění po chirurgickém odstranění nádoru. Může také pomoci ke zmenšení zhoubného nádoru.

Máte-li jakékoli otázky týkající se působení přípravku Alecensa, nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Alecensa užívat

Neužívejte přípravek Alecensa

- jestliže jste alergický(á) na alektinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Alecensa se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Alecensa se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste někdy měl(a) žaludeční nebo střevní problémy, jako je proděravění (perforace), nebo jestliže máte onemocnění způsobující zánět uvnitř břicha (divertikulitida, zánět střevních výčlipek) nebo jestliže se Vám rakovina rozšířila do břicha (metastázy). Je možné, že přípravek Alecensa může zvyšovat riziko proděravění stěny střeva.
- jestliže máte dědičné onemocnění nazývané „nesnášenlivost galaktózy“, „vrozený nedostatek laktázy“ nebo „porucha vstřebávání glukózy a galaktózy“.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Alecensa se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Po užití přípravku Alecensa se ihned poraďte se svým lékařem:

- jestliže se u Vás vyskytne závažná bolest žaludku nebo břicha, horečka, zimnice, nevolnost, zvracení nebo tvrdé (ztuhlé) břicho či nadýmání, protože to mohou být příznaky proděravění stěny střeva.

Přípravek Alecensa může způsobit nežádoucí účinky, o kterých musíte ihned informovat svého lékaře. Mezi ně patří:

- poškození jater (hepatotoxicita). Lékař Vám provede krevní testy před zahájením léčby, poté jednou za 2 týdny po dobu prvních 3 měsíců Vaší léčby a pak již méně často. To je proto, aby zkontroloval, že nemáte v průběhu užívání přípravku Alecensa žádné problémy s játry. V případě výskytu jakýchkoli následujících známek okamžitě informujte lékaře: zežloutnutí kůže nebo očního bělma, bolest napravo od žaludku, tmavá moč, svědění kůže, menší pocit hladu než obvykle, pocit na zvracení nebo zvracení, pocit únavy, snadnější krvácení nebo tvorba modřin než obvykle.
- pomalý srdeční tep (bradykardie).
- zánět plic (pneumonitida). Přípravek Alecensa může během léčby způsobit závažný nebo život ohrožující otok (zánět) plic. Příznaky se mohou podobat nádorovému onemocnění plic. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli nové nebo zhoršující se příznaky, včetně dýchacích potíží, dušnosti nebo kašle s vykašláváním hlenu, nebo bez vykašlávání nebo horečky.
- závažná bolest, citlivost a slabost svalů (myalgie). Lékař Vám provede krevní testy nejméně jednou za 2 týdny po dobu prvního měsíce léčby přípravkem Alecensa, a pak podle potřeby. V případě výskytu nových nebo zhoršení stávajících projevů svalových problémů včetně nevysvětlené nebo neustupující bolesti svalů, citlivosti nebo slabosti okamžitě informujte lékaře.
- abnormální rozpad červených krvinek (hemolytická anémie). Při pocitu únavy, slabosti nebo dušnosti okamžitě informujte lékaře.

V průběhu užívání přípravku Alecensa sledujte, zda se u Vás tyto příznaky neobjeví. Další informace viz „Nežádoucí účinky“ v bodě 4.

Citlivost na sluneční světlo

V průběhu užívání přípravku Alecensa a po dobu 7 dnů po ukončení léčby se nevystavujte na delší dobu slunci. Musíte používat opalovací krém a balzám na rty s ochranným faktorem (SPF) 50 nebo vyšším, abyste se ochránil(a) před spálením.

Testy a kontroly

Při užívání přípravku Alecensa Vám lékař provede krevní testy před zahájením léčby, poté jednou za 2 týdny po dobu prvních 3 měsíců Vaší léčby a pak již méně často. To je proto, aby zkontroloval, že nemáte v průběhu užívání přípravku Alecensa žádné problémy s játry nebo svaly.

Děti a dospívající

Přípravek Alecensa nebyl studován u dětí nebo dospívajících. Nedávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Alecensa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Důvodem je, že přípravek Alecensa může mít vliv na účinek některých dalších léčivých přípravků. Zároveň některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku Alecensa.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- digoxin, přípravek k léčbě srdečních problémů
- dabigatran-etexilát, přípravek k léčbě krevních sraženin
- methotrexát, přípravek k léčbě těžkého kloubního zánětu, nádorových onemocnění a kožního onemocnění s názvem psoriáza (lupénka)
- nilotinib, přípravek k léčbě určitých typů zhoubných nádorů
- lapatinib, přípravek k léčbě určitých typů rakoviny prsu
- mitoxantron, přípravek k léčbě určitých typů zhoubných nádorů nebo roztroušené sklerózy (onemocnění centrálního nervového systému způsobené poškozením ochranného obalu nervů)
- everolimus, přípravek k léčbě určitých typů nádorů nebo k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu imunitním systémem těla
- sirolimus, přípravek k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu imunitním systémem těla
- topotekan, přípravek k léčbě určitých typů zhoubných nádorů
- přípravky k léčbě syndromu získaného selhání imunity (AIDS)/viru lidské imunodeficiency (HIV) (např. ritonavir, sachinavir)
- přípravky k léčbě infekcí. Mezi ně patří přípravky k léčbě plísňových infekcí (antimykotika např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) a přípravky k léčbě určitých typů bakteriálních infekcí (antibiotika např. telithromycin)
- třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek k léčbě deprese
- přípravky k potlačení křečí a epileptických záchvatů (antiepileptika např. fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital)
- přípravky k léčbě tuberkulózy (např. rifampicin, rifabutin)
- nefazodon, přípravek k léčbě deprese.

Antikoncepční tablety

Jestliže užíváte přípravek Alecensa souběžně s antikoncepčními tabletami užívanými ústy, antikoncepční tablety mohou být méně účinné.

Přípravek Alecensa s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Alecensa informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud pijete grepový džus nebo konzumujete grepy či hořké pomeranče, jelikož může dojít ke změně množství přípravku Alecensa v těle.

Antikoncepce, těhotenství a kojení

Antikoncepce – informace pro ženy

- V průběhu užívání tohoto přípravku je třeba vyvarovat se otěhotnění. Pokud je u Vás možnost otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci v průběhu léčby a alespoň 5 týdnů po ukončení léčby. Jestliže užíváte přípravek Alecensa souběžně s antikoncepčními tabletami (perorální – ústy užívanou antikoncepcí), antikoncepční tablety mohou být méně účinné.

Antikoncepce – informace pro muže

- V průběhu užívání tohoto přípravku je třeba vyvarovat se početí dítěte. Pokud je Vaše partnerka schopna otěhotnět, musíte používat vysoce účinnou antikoncepci v průběhu léčby a alespoň 3 měsíce po ukončení léčby.

Poradte se se svým lékařem o antikoncepčních metodách vhodných pro Vás i Vašeho partnera/Vaši partnerku.

Těhotenství

- Neužívejte přípravek Alecensa, pokud jste těhotná. Důvodem je, že tento přípravek může poškodit Vaše dítě.
- Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku nebo v průběhu 5 týdnů po poslední dávce, informujte ihned svého lékaře.
- Pokud Vaše partnerka otěhotní v průběhu Vaší léčby nebo během 3 měsíců po poslední dávce přípravku Alecensa, informujte ihned svého lékaře, a Vaše partnerka má konzultovat těhotenství se svým lékařem.

Kojení

- Během užívání tohoto přípravku nekojte. Důvodem je, že není známo, zda přípravek Alecensa může přecházet do mateřského mléka a tím poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Řízení dopravních prostředků a obsluhu strojů věnujte zvláštní pozornost, protože se u Vás mohou během užívání přípravku Alecensa vyskytnout poruchy zraku, pomalý srdeční tep nebo nízký krevní tlak, které mohou vést k mdlobám nebo závratí.

Přípravek Alecensa obsahuje laktózu

Přípravek Alecensa obsahuje laktózu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte nebo nejste schopen(a) strávit některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Alecensa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 48 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v doporučené denní dávce (1200 mg). To odpovídá 2,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Alecensa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik tobolek je třeba užívat

- Doporučená dávka jsou 4 tobolky (600 mg) dvakrát denně.
- To znamená, že si každý den vezmete celkem 8 tobolek (1200 mg).

Pokud máte těžkou poruchu funkce jater před zahájením léčby přípravkem Alecensa:

- Doporučená dávka jsou 3 tobolky (450 mg) dvakrát denně.
- To znamená, že si každý den vezmete celkem 6 tobolek (900 mg).

Pokud se necítíte dobře, může Vám lékař za určitých okolností snížit dávku, na krátkou dobu léčbu přerušit nebo ji úplně ukončit.

Jak se přípravek užívá

- Přípravek Alecensa se užívá ústy. Tobolky spolkněte celé. Tobolky neotvírejte ani nerozpouštějte.
- Přípravek Alecensa se musí užívat s jídlem.

Pokud po užití přípravku Alecensa zvracíte

Pokud po užití dávky přípravku Alecensa zvracíte, neužívejte navíc další dávku, vezměte si pouze v obvyklou dobu další dávku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Alecensa, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Alecensa, než jste měl(a), sdělte to ihned lékaři nebo jděte do nejbližší nemocnice. Balení přípravku a tuto příbalovou informaci si vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Alecensa

- Jestliže do další dávky zbývá více než 6 hodin, užijte vynechanou dávku ihned, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže do další dávky zbývá méně než 6 hodin, opomenutou dávku vynechejte. Poté užijte následující dávku v obvyklý čas.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Alecensa

Nepřestávejte užívat tento přípravek, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem. Je důležité užívat přípravek Alecensa dvakrát denně tak dlouho, jak Vám jej předepsal Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z nežádoucích účinků. Lékař Vám může snížit dávku, na krátkou dobu zastavit léčbu nebo ji úplně ukončit:

- nové nebo zhoršující se příznaky zahrnující potíže s dýcháním, dušnost nebo kašel s vykašláváním hlenu, nebo bez vykašlávání nebo horečku – příznaky mohou být podobné projevům rakoviny plic (možné známky zánětu plic). Přípravek Alecensa může během léčby způsobit závažný nebo život ohrožující zánět plic.

- zežloutnutí kůže nebo očního bělma, bolest napravo od žaludku, tmavá moč, svědění kůže, menší pocit hladu než obvykle, pocit na zvracení nebo zvracení, pocit únavy, snadnější krvácení nebo tvorba modřin než obvykle (možné známky jaterních problémů).
- nové nebo zhoršující se projevy svalových problémů včetně nevysvětlené nebo neodeznívající svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (možné známky svalových problémů).
- mdloby, závrat' a nízký krevní tlak (možné známky pomalého srdečního tepu).
- pocit únavy, slabosti nebo dušnosti (možné známky abnormálního rozpadu červených krvinek označovaného jako hemolytická anémie).

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- abnormální výsledky krevních testů při kontrole jaterních problémů (vysoké hladiny alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a bilirubinu)
- abnormální výsledky krevních testů při kontrole svalového poškození (vysoká hladina kreatinfosfokinázy)
- abnormální výsledky krevních testů při kontrole funkce jater nebo při poruše kostí (vysoká hladina alkalické fosfatázy)
- můžete mít pocit únavy, slabosti nebo dušnosti kvůli snížení počtu červených krvinek (anémie)
- zvracení – pokud po užití dávky přípravku Alecensa zvracíte, neužívejte navíc další dávku, vezměte si pouze v obvyklou dobu další dávku
- zácpa
- průjem
- pocit na zvracení
- vyrážka
- otok způsobený tekutinou tvořenou v těle (edém)
- zvýšení tělesné hmotnosti

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- abnormální výsledky krevních testů při kontrole funkce ledvin (vysoká hladina kreatinu)
- zánět sliznice v ústech
- citlivost na sluneční záření – v průběhu užívání přípravku Alecensa a po dobu 7 dnů po ukončení léčby se nevystavujte na delší dobu slunci. Musíte používat opalovací krém a balzám na rty s ochranným faktorem 50 nebo vyšším, abyste se ochránil(a) před spálením.
- odchylky ve vnímání chuti
- problémy se zrakem včetně rozmazaného vidění, ztráty zraku, černých teček nebo bílých skvrn při vidění a dvojitého vidění
- zvýšené hladiny kyseliny močové v krvi (hyperurikemie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- problémy s ledvinami včetně rychlé ztráty funkce ledvin (akutní poškození ledvin)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Alecensa uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- V případě, že je přípravek Alecensa balen v blistrech, uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- V případě, že je přípravek Alecensa balen v lahvičce, uchovávejte v původním obalu, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Alecensa obsahuje

- Léčivou látkou je alektinib. Jedna tvrdá tobolka obsahuje alektinib-hydrochlorid v množství odpovídajícímu 150 mg alektinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - *Obsah tobolky:* monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Alecensa obsahuje laktózu“), hyprolóza, natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 „Přípravek Alecensa obsahuje sodík“), magnesium-stearát a vápenatá sůl karmelózy
 - *Tobolka:* hypromelóza, karagenan, chlorid draselný, oxid titaničitý (E 171), kukuřičný škrob a karnaubský vosk
 - *Potiskový inkoust:* červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), karnaubský vosk, bílý šelak a glycerol-monooleát.

Jak přípravek Alecensa vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky přípravku Alecensa jsou bílé barvy, s „ALE“ vytištěným černým inkoustem na víčku tobolky a „150 mg“ na těle tobolky.

Tobolky jsou dodávány v blistrech a jsou dostupné v krabičkách obsahujících 224 tvrdých tobolek (4 balení po 56). Tobolky jsou také dostupné v plastových lahvičkách obsahujících 240 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.