

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alecensa 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 33,7 mg laktozy (jednowodnej) i 6 mg sodu (w postaci laurylosiarczanu sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

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

Czas trwania leczenia

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

Opóźnienie przyjęcia lub pominięcie dawki

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

Dostosowanie dawki

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

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

Tabela 1. Schemat redukcji dawki.

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

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

Stopień wg CTCAE	Leczenie produktem Alecensa
ILD/zapalenie płuc o dowolnym stopniu ciężkości	Natychmiast przerwać i trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Alecensa, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn ILD/zapalenia płuc.
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT ≥ 3 . stopnia (> 5 -krotne GGN) ze stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ 2 -krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego do stopnia ≤ 1 . (< 3 -krotne GGN), a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 1).
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT ≥ 2 . stopnia (> 3 -krotne GGN) ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 2 -krotnie od GGN z niewystępującą cholestazą i hemolizą	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Alecensa.
Bradykardia ^a stopnia 2. lub 3. (objawowa, może być ciężka i istotna medycznie, wskazana interwencja medyczna)	<p>Tymczasowo wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min. Ocenić równocześnie przyjmowane produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym.</p> <p>Jeśli zostanie zidentyfikowany równocześnie podawany produkt leczniczy wywołujący bradykardię, którego stosowanie zostanie przerwane lub dawka zostanie dostosowana, należy wznowić leczenie z użyciem dotychczasowej dawki do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min.</p> <p>Jeśli nie zostanie zidentyfikowany równocześnie podawany produkt leczniczy wywołujący bradykardię, jego stosowanie nie zostanie przerwane lub jego dawka nie zostanie dostosowana, należy wznowić leczenie z użyciem zmniejszonej dawki (patrz tabela 1) do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min.</p>
Bradykardia ^a stopnia 4. (powikłania zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja)	<p>Trwale zakończyć leczenie, jeśli nie zidentyfikowano równocześnie przyjmowanego produktu leczniczego odpowiedzialnego za wystąpienie działania niepożądanego.</p> <p>W przypadku zidentyfikowania równocześnie podawanego produktu leczniczego wywołującego bradykardię, którego stosowanie zostanie przerwane lub dawka zostanie dostosowana,</p>

Stopień wg CTCAE	Leczenie produktem Alecensa
	wznowić leczenie z użyciem obniżonej dawki (patrz tabela 1) do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1 . (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca $\geq 60/\text{min}$ i prowadzić częste monitorowanie zależnie od wskazań klinicznych. W przypadku nawrotu objawów trwale zakończyć leczenie.
Zwiększenie aktywności CK > 5-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub CK < 2,5-krotności GGN, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą dawkę
Zwiększenie aktywności CK > 10-krotności GGN lub drugi przypadek podwyższenia aktywności CK > 5-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub CK < 2,5-krotności GGN, a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz Tabela 1)

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

^a Częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby

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

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

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

Skrajnie duża masa ciała (>130 kg)

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

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

Hepatotoksyczność

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

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

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa u pacjentów zgłaszano ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia (patrz punkt 4.8).

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa występował wzrost aktywności CK, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia (patrz punkt 4.8). Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności CK 3. stopnia wynosiła 14 dni w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984).

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

Bradykardia

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

Perforacja przewodu pokarmowego

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

Nadwrażliwość na światło

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

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Alecensa może powodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Pacjentki, które są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Nietolerancja laktozy

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na alektynib

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

Induktory enzymu CYP3A

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

Inhibitory enzymu CYP3A

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

Produkty lecznicze zwiększające pH treści żołądkowej

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

Wpływ białek transportujących na dyspozycję alektynibu

Metabolit M4 jest substratem P-gp. Jako że alektynib hamuje aktywność P-gp, nie oczekuje się, aby równoczesne podawanie z inhibitorami P-gp miało istotny wpływ na ekspozycję na metabolit M4.

Wpływ alektynibu na inne produkty lecznicze

Substraty glikoproteiny P

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

Substraty białka BCRP

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

Substraty CYP

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

Wielokrotne podanie dawek 600 mg alektynibu nie miało wpływu na ekspozycję na midazolam (2 mg), czuły substrat enzymu CYP3A. Z tego powodu w przypadku podawanych równocześnie substratów CYP3A nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka indukcji innych enzymów regulowanych przez CYP2B6 i PXR, poza wpływem na CYP3A4. Skuteczność jednocześnie przyjmowanych doustnych środków antykoncepcyjnych może być ograniczona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Alecensa. Pacjentki, które są w wieku rozrodczym i przyjmują produkt leczniczy Alecensa, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa.

Ciąża

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

Pacjentki, które zajdą w ciążę w trakcie leczenia lub w okresie 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa, muszą skontaktować się z lekarzem i muszą zostać poinformowane o możliwości uszkodzenia płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane niżej dotyczą ekspozycji na produkt Alecensa u 405 chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, którzy uczestniczyli w jednym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (BO28984) oraz w dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy (NP28761, NP28673). Pacjenci ci byli leczeni rekomendowaną dawką wynoszącą 600 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych fazy II (NP28761, NP28673; N=253) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 11,2 miesięcy. W badaniu BO28984 (ALEX; N=152) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 28,1 miesięcy, natomiast mediana czasu trwania ekspozycji na kryzotylinib wyniosła 10,8 miesięcy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. ADR) ($\geq 20\%$) były zaparcia, ból mięśni, obrzęk, niedokrwistość, wysypka, zwiększenie stężenia bilirubiny i nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Alecensa w dwóch badaniach klinicznych II fazy (NP28761, NP28673) i w jednym badaniu klinicznym III fazy (BO28984; ALEX) i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 3 przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów, przyporządkowując je do następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej klasy narządów i układów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) i po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Kategoria częstości występowania (wszystkie stopnie)	Kategoria częstości występowania (stopnie 3. i 4.) (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość ¹⁾	Bardzo często	Często
Niedokrwistość hemolityczna ²⁾	Niezbyt często	-*
Zaburzenia układu nerwowego		
Zaburzenia smaku ³⁾	Często	Niezbyt często
Zaburzenia oka		
Zaburzenia widzenia ⁴⁾	Bardzo często	-*
Zaburzenia serca		
Bradykardia ⁵⁾	Bardzo często	-*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Biegunka	Bardzo często	Często
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej ⁶⁾	Często	-*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie stężenia bilirubiny ⁷⁾	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ⁸⁾	Często	Niezbyt często
Polekowe uszkodzenie wątroby ⁹⁾	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ¹⁰⁾	Bardzo często	Często
Nadwrażliwość na światło	Często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Kategoria częstości występowania (wszystkie stopnie)	Kategoria częstości występowania (stopnie 3. i 4.) (%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni ¹¹⁾	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Niezbyt często**
Ostre uszkodzenie nerek	Często	Często**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Obrzęk ¹²⁾	Bardzo często	Często
Badania		
Zwiększenie masy ciała	Bardzo często	Niezbyt często

* Nie obserwowano przypadków działań niepożądanych stopnia 3-4

** W tym jedno zdarzenie 5. Stopnia

¹⁾ obejmuje przypadki niedokrwistości i obniżenia poziomu hemoglobiny

²⁾ W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej oraz w badaniach klinicznych zgłoszono dwa przypadki sugerujące anemię hemolityczną. W obliczeniach częstości uwzględniono następujące badania (N=716): NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohorta A, YO29449.

³⁾ obejmuje przypadki zaburzeń w odczuwaniu bodźców smakowych, obniżonej wrażliwości i zdolności rozpoznawania smaków oraz zaburzeń smaku

⁴⁾ obejmuje przypadki niewyraźnego widzenia, zaburzenia widzenia, mętów w ciele szklistym, obniżonej ostrości wzroku, astenopii, podwójnego widzenia, światłowstrętu oraz fotopsji

⁵⁾ obejmuje przypadki bradykardii i bradykardii zatokowej

⁶⁾ obejmuje przypadki zapalenia jamy ustnej i owrzodzenia jamy ustnej

⁷⁾ obejmuje przypadki zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemii, zwiększenia stężenia bilirubiny sprzężonej oraz zwiększenia stężenia bilirubiny niesprzężonej we krwi

⁸⁾ Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej zgłaszano w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz w głównych badaniach klinicznych fazy II i fazy III

⁹⁾ obejmuje polekowe uszkodzenie wątroby według MedDRA zaobserwowane u dwóch pacjentów oraz przypadek zwiększenia aktywności AspAT i AlAT 4. stopnia zaobserwowany u jednego pacjenta, u którego wystąpiło udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby potwierdzone biopsją wątroby

¹⁰⁾ obejmuje przypadki wysypki, wysypki grudkowo-plamistej, trądzikowego zapalenia skóry, rumienia, uogólnionej wysypki, wysypki grudkowej, wysypki świądowej, wysypki plamistej i wysypki złuszczonej.

¹¹⁾ obejmuje przypadki bólu mięśni, bólu mięśni szkieletowych oraz ból stawów

¹²⁾ obejmuje przypadki obrzęku obwodowego, obrzęku, obrzęku uogólnionego, obrzęku powiek, obrzęku okołoooczodołowego, obrzęku twarzy i obrzęku umiejscowionego

Opis wybranych działań niepożądanych leku

Profil bezpieczeństwa produktu Alecensa był na ogół spójny w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy BO28984 (ALEX) i badaniach II fazy (NP28761, NP28673).

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa występowała ciężka postać śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. W badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) u 1 pacjenta z grupy 405 osób leczonych produktem leczniczym Alecensa (0,2%) wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc stopnia 3. Zdarzenie to doprowadziło do zakończenia leczenia produktem Alecensa. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. nie były obserwowane u pacjentów otrzymujących produkt Alecensa, natomiast były obserwowane u 2,0% pacjentów otrzymujących kryzotynib. Nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc zakończonej zgonem w żadnym z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984), u dwóch pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AspAT/AlAT 3.-4. stopnia, obserwowano polekowe uszkodzenie wątroby potwierdzone biopsją wątroby. Ponadto, u jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane w 4. stopniu nasilenia polegające na polekowym uszkodzeniu wątroby. Dwa z tych przypadków doprowadziły do zakończenia leczenia produktem Alecensa. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) obserwowano działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności AspAT oraz AlAT (odpowiednio u 17% i 16%). Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia ≥ 3 . zaobserwowano odpowiednio u 3,7% i 3,7% pacjentów. Zasadniczo zdarzenia występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle miały charakter przemijający i ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia produktem leczniczym Alecensa (odpowiednio u 1,5% i 3,0% pacjentów) lub po obniżeniu dawki (odpowiednio u 2,0% i 1,5% pacjentów). W przypadku 1,2% i 1,5% pacjentów zwiększenie aktywności odpowiednio AspAT i AlAT doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. było obserwowane odpowiednio u 5% i 5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z odpowiednio 16% i 11% pacjentów otrzymujących kryzotynib w badaniu klinicznym III fazy BO28984.

Zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia stężenia bilirubiny zaobserwowano u 21% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984). Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia 3. zaobserwowano u 3,7% pacjentów. Zdarzenia zasadniczo występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle były przemijające i większość z nich ustępowała po modyfikacji dawki. U 7,7% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do modyfikacji dawki, a u 2,0% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z brakiem takich zdarzeń wśród pacjentów otrzymujących kryzotynib.

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

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

Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) obserwowano przypadki bradykardii (11%) stopnia 1. i 2. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3 . W przypadku 66 pacjentów spośród 365 osób (18%) leczonych produktem leczniczym Alecensa częstość akcji serca po podaniu dawki uległa obniżeniu poniżej 50 uderzeń na minutę. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 u 15% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa częstość akcji serca po podaniu dawki wyniosła mniej niż 50 uderzeń na minutę w porównaniu z 21% pacjentów leczonych kryzotynibem. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punktach 4.2 i 4.4. Żaden przypadek bradykardii nie spowodował zakończenia leczenia produktem Alecensa.

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności CK

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) obserwowano przypadki bólu mięśni (35%) w postaci bólu mięśni (23%), bólu mięśniowo-szkieletowego (0,5%) oraz ból stawów (19%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a u czterech pacjentów (1,0%) wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Alecensa w związku z tymi zdarzeniami niepożądanymi była konieczna tylko w

przypadku dwóch pacjentów (0,5%); nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu wystąpienia zdarzeń bólu mięśni. W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984), zwiększenie aktywności CK wystąpił u 48% z grupy 363 pacjentów, dla których dostępne były dane laboratoryjne dotyczące CK. Częstość występowania zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4,2%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 14 dni w badaniach (NP28761, NP28673, BO28984). Zmiana dawki leku ze względu na zwiększenie aktywności CK miała miejsce u 3,5% pacjentów; nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu zwiększenia aktywności CK. W badaniu klinicznym BO28984 zgłaszano silne bóle mięśni u jednego pacjenta (0,7 %) w ramieniu z alektynibem oraz u dwóch pacjentów (1,3%) w ramieniu z kryzotynibem. Zwiększenie aktywności CK stopnia 3. lub wyższego było zgłaszane u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa i 3,3% pacjentów otrzymujących kryzotynib.

Zaburzenia układu pokarmowego

Do najczęściej występujących działań związanych z układem pokarmowym należały: zaparcia (38%), nudności (20%), biegunka (19%) i wymioty (14%). Większość tych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia stopnia 3. obserwowano w przypadku biegunki (1,0%), nudności (0,5%), wymiotów (0,2%) i zaparcie (0,2%). Zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia lekiem Alecensa. Mediana czasu do wystąpienia zaparcie, nudności, biegunki i (lub) wymiotów w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) wynosiła 22 dni. Częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się po pierwszym miesiącu leczenia. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 nudności, biegunka i zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u jednego pacjenta (0,7%) z grupy otrzymującej alektynib, a częstość występowania nudności, biegunki i wymiotów stopnia 3. i 4. w grupie kryzotynibu wyniosła odpowiednio 3,3%, 2,0% i 3,3%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych; kod ATC: L01XE36.

Mechanizm działania

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących

szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

ALK-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca

Pacjenci wcześniej nieleczeni

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

Do tego badania III fazy włączono w sumie 303 pacjentów, z czego 151 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kryzotynib, a 152 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej doustnie produkt Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę. Czynniki stratyfikacji dla losowego przydziału do grup był stan sprawności wg ECOG (0/1 w por. z 2), rasa (żółta w porównaniu z inną niż żółta) oraz przerzuty do OUN na początku badania (tak lub nie). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wykazanie przewagi produktu leczniczego Alecensa nad kryzotynibem na podstawie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dokonywanej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupie otrzymującej produkt Alecensa to: mediana wieku 58 lat (54 lata w przypadku kryzotynibu), 55% kobiet (58% w grupie kryzotynibu), 55% pacjentów rasy innej niż żółta (54% w grupie kryzotynibu), 61% pacjentów niepalących tytoniu w wywiadzie (65% w grupie kryzotynibu), 93% pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG (93% w grupie kryzotynibu), 97% z chorobą w stadium IV (96% w grupie kryzotynibu), u 90% nowotwór sklasyfikowano jako rak gruczołowy (94% w grupie kryzotynibu), u 40% pacjentów występowały przerzuty do OUN na początku badania (38% w grupie kryzotynibu), a 17% pacjentów otrzymało wcześniej naświetlanie OUN (14% w grupie kryzotynibu).

Badanie osiągnęło swój pierwszorzędowny punkt końcowy w pierwszej analizie, wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS w ocenie badacza. Dane dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 4., a na Rycinie 1. przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS ocenianego przez badacza.

Tabela 4 Zestawienie wyników dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu BO28984 (ALEX)

	Kryzotynib N=151	Alecensa N=152
Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące)	17,6 (zakres 0,3 – 27,0)	18,6 (zakres 0,5 – 29,0)
Pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności		
PFS (badacz)		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediana (miesiące)	11,1	NE
[95% CI]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR		0,47
[95% CI]		[0,34; 0,65]
Wartość p, test logarytmiczny rang, stratyfikowany		p < 0,0001
Drugorzędowe parametry oceny skuteczności		
PFS (IRC)*		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediana (miesiące)	10,4	25,7
[95% CI]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR		0,50
[95% CI]		[0,36; 0,70]
Wartość p, test logarytmiczny rang, stratyfikowany		p < 0,0001
Czas do progresji do OUN (IRC)*, **		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR związany z przyczyną		0,16
[95% CI]		[0,10; 0,28]
Wartość p, test logarytmiczny rang, stratyfikowany		p < 0,0001
12-miesięczna skumulowana częstość występowania progresji do OUN (IRC)		
[95% CI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (badacz)*, ***		
Pacjenci z odpowiedzią n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95% CI]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
Przeżycie całkowite*		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Mediana (miesiące)	NE	NE
[95% CI]	[NE; NE]	[NE; NE]
HR		0,76
[95% CI]		[0,48; 1,20]

	Kryzotynib N=151	Alecensa N=152
Czas trwania odpowiedzi (badacz) Mediana (miesiące) [95 % CI]	N=114 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]
ORR ze strony OUN u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do OUN na początku badania Pacjenci z odpowiedzią ze strony OUN n (%) [95% CI] CR ze strony OUN n (%) DOR ze strony OUN, mediana (miesiące) [95% CI]	N=22 11 (50,0%) [28,2; 71,8] 1 (5%) 5,5 [2,1; 17,3]	N=21 17 (81,0%) [58,1; 94,6] 8 (38%) 17,3 [14,8; NE]
ORR ze strony OUN u pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do OUN na początku badania (IRC) Pacjenci z odpowiedzią ze strony OUN n (%) [95% CI] CR ze strony OUN n (%) DOR ze strony OUN, mediana (miesiące) [95% CI]	N=58 15 (25,9%) [15,3; 39,0] 5 (9%) 3,7 [3,2; 6,8]	N=64 38 (59,4%) [46,4; 71,5] 29 (45%) NE [17,3; NE]

* Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe w hierarchicznym porządku badania

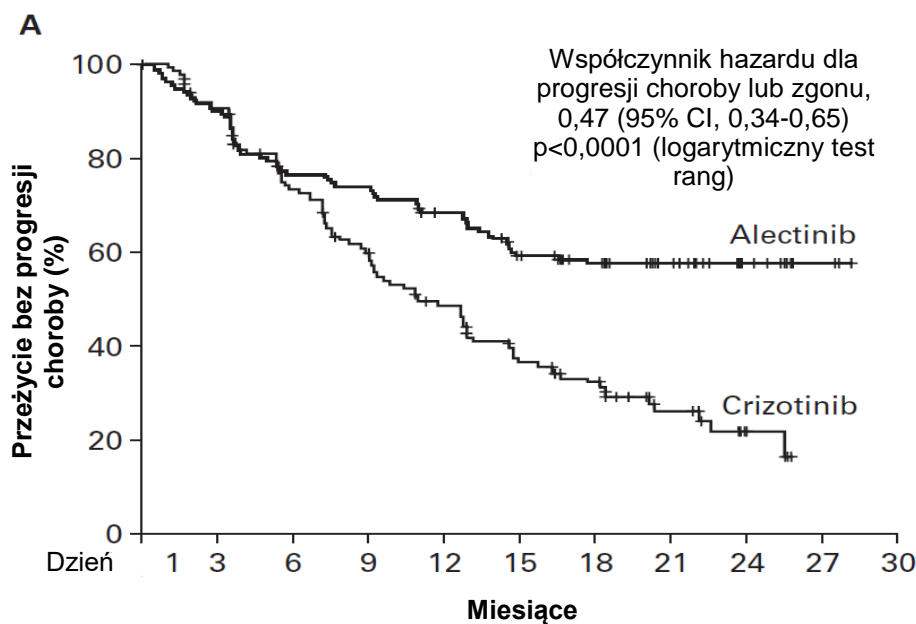
** Analiza konkurującego ryzyka progresji do OUN, progresji ogólnoustrojowej i zgonu jako zdarzeń konkurujących

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

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

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

Rycina 1 Krzywe Kaplana Meiera przedstawiające PFS w ocenie badacza w badaniu BO28984 (ALEX)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

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

Pacjenci leczeni wcześniej kryzotynibem

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

NP28673

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

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

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

Badanie NP28761

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

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

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

Główne wyniki dotyczące skuteczności z badań NP28673 i NP28761 podsumowano w Tabeli 5. Podsumowanie zbiorczej analizy punktów końcowych dotyczących OUN przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności z badań NP28673 i NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dwa razy na dobę	NP28761 Alecensa 600 mg dwa razy na dobę
Mediana czasu trwania okresu obserwacji (miesiące)	21 (zakres 1 – 30)	17 (zakres 1 – 29)
Pierwszorządowe parametry oceny skuteczności		
ORR (IRC) w populacji RE Odpowiadający na leczenie (%) [95% CI]	n=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	n = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią Odpowiadający na leczenie (%) [95% CI]	n = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Drugorzędowe parametry oceny skuteczności		
DOR (IRC) Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia (%) Mediana (miesiące) [95% CI]	n = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2;24,9]	n = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia (%) Mediana czasu trwania (miesiące) [95% CI]	n = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	n = 87 58 (66,7 %) 8,2 [6,3;12,6]

CI = przedział ufności (ang. confidence interval); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); IRC = niezależna komisja ekspertów (ang. independent review committee); NE = brak możliwości oszacowania (ang. not estimable); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); PFS = czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival); RE = możliwość oceny odpowiedzi (ang. response evaluable)

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

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

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

Tabela 6. Podsumowanie zbiorczej analizy punktów końcowych dotyczących OUN z badań NP28673 oraz NP28761

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

CI = przedział ufności (ang. confidence interval); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); IRC = niezależna komisja ekspertów (ang. independent review committee); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); NE = brak możliwości oszacowania (ang. not estimable)

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

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

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

Dystrybucja

Alektynib i jego główny metabolit M4 są w wysokim stopniu związane z białkami ludzkiego osocza (> 99%), niezależnie od stężenia substancji aktywnej. W warunkach *in vitro*, w stężeniach istotnych klinicznie, stosunek stężenia alektynibu i metabolitu M4 we krwi do stężenia w osoczu wyniósł odpowiednio 2,64 oraz 2,50.

Średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) alektynibu po podaniu dożylnym wyniosła 475 L, co wskazuje na silną dystrybucję leku do tkanek.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wykazano, że alektynib nie jest substratem P-gp. Alektynib i metabolit M4 nie są substratami BCRP ani polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1/B3.

Metabolizm

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

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

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

Eliminacja

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

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

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg alektynibu pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), C_{max} alektynibu nie zmieniło się a AUC_{inf} zwiększyło się 2,2 razy w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. Stężenie C_{max} i AUC_{inf} metabolitu M4 zmniejszały się o odpowiednio 39% i 34%, a łączna ekspozycja na alektynib oraz M4 (AUC_{inf}) zwiększała się 1,8 razy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami.

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

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości mających na celu ustalenie potencjału rakotwórczego produktu leczniczego Alecensa.

Mutagenność

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

Zaburzenia płodności

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

Teratogenność

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

Inne

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Karboksymetyloceluloza

Otoczka kapsułki

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

Tusz drukarski

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki:

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 grudnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15 czerwca 2022

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