

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

### Έκδοχο (α) με γνωστή δράση

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

### Δοσολογία

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

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

### Διάρκεια θεραπείας

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

### Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

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

### Προσαρμογές της δόσης

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

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

### **Πίνακας 1 Πρόγραμμα μείωσης δόσης**

| <b>Πρόγραμμα μείωσης δόσης</b> | <b>Επίπεδο δόσης</b>       |
|--------------------------------|----------------------------|
| Δόση                           | 600 mg δύο φορές ημερησίως |
| Πρώτη μείωση δόσης             | 450 mg δύο φορές ημερησίως |
| Δεύτερη μείωση δόσης           | 300 mg δύο φορές ημερησίως |

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

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

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

*Ακραίο σωματικό βάρος (>130 κιλά)*

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

#### Τρόπος χορήγησης

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα

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

#### Ηπατοτοξικότητα

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

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

#### Σοβαρή μυαλγία και αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK)

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

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

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

#### Βραδυκαρδία

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

#### Φωτοευαισθησία

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

#### Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

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

#### Δυσανεξία στη λακτόζη

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

#### Περιεχόμενο σε νάτριο

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

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο alectinib

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

#### Επαγωγείς CYP3A

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

(συμπεριλαμβανομένων των, αλλά όχι περιοριζόμενων στις καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και του βοτάνου St. John (Hypericum perforatum).

#### Αναστολείς CYP3A

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

#### Φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το γαστρικό pH

Πολλαπλές δόσεις εσομεπραζόλης, ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, στα 40 mg άπαξ ημερησίως, επέδειξε μη κλινικά σχετική επίδραση στη συνδυασμένη έκθεση του alectinib και του M4. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Alecensa συγχορηγείται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ. ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων ή αντιόξινα).

#### Επίδραση των μεταφορέων στη διάθεση του alectinib

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

#### Επιδράσεις του alectinib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Υποστρώματα P-gr

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

##### Υποστρώματα BCRP

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

##### Υποστρώματα CYP

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

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

Δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο κίνδυνος επαγωγής του CYP2B6 και ρυθμιζόμενων από το PXR ενζύμων εκτός του CYP3A4. Η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί.



## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα /αντισύλληψη

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

### Κύηση

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

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

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

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

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο Alecensa 405 ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα MMKΠ που συμμετείχαν σε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III (BO28984) και σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης II μονού σκέλους (NP28761, NP28673). Αυτοί οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 600 mg δύο φορές την ημέρα. Στις κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673, N = 253), η μέση διάρκεια έκθεσης στο Alecensa ήταν 11 μήνες. Στη BO28984 (ALEX, N = 152) η μέση διάρκεια έκθεσης στο Alecensa ήταν 17,9 μήνες, ενώ η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο crizotinib ήταν 10,7 μήνες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ( $\geq 20\%$ ) ήταν η δυσκοιλιότητα (35%), το οίδημα (30%, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, του οιδήματος, του γενικευμένου οιδήματος, του οιδήματος των βλεφάρων, του περικογχικού οιδήματος, του οιδήματος προσώπου και του εντοπισμένου οιδήματος) και η μυαλγία (28%, συμπεριλαμβανομένης της μυαλγίας και του μυοσκελετικού πόνου).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

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

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

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

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ADRs) (MedDRA)                                       | Alecensa<br>N=405  |                                       |                |
|--|--------------------|---------------------------------------|----------------|
|  | Όλοι οι βαθμοί (%) | Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί) | Βαθμοί 3-4 (%) |
| <b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>                      |                    |                                       |                |
| Αναιμία <sup>1)</sup>  | 17                 | Πολύ συχνές                           | 3,0            |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>  |                    |                                       |                |
| Δυσγευσία <sup>2)</sup>  | 5,2                | Συχνές                                | 0,2            |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>   |                    |                                       |                |
| Διαταραχές της όρασης <sup>3)</sup>  | 8,6                | Συχνές                                | 0              |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>  |                    |                                       |                |
| Βραδυκαρδία <sup>4)</sup>  | 8,9                | Συχνές                                | 0              |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>      |                    |                                       |                |
| Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα  | 0,7                | Μη Συχνές                             | 0,2            |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>                                      |                    |                                       |                |
| Δυσκοιλιότητα  | 35                 | Πολύ συχνές                           | 0              |
| Ναυτία   | 19                 | Πολύ συχνές                           | 0,5            |
| Διάρροια   | 16                 | Πολύ συχνές                           | 0,7            |
| Έμετος   | 11                 | Πολύ συχνές                           | 0,2            |
| <b>Στοματίτιδα<sup>5)</sup> 3,0 Συχνές 0 Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b> |                    |                                       |                |
| Αυξημένη χολερυθρίνη <sup>6)</sup>   | 18                 | Πολύ συχνές                           | 3,2            |
| Αυξημένη AST   | 15                 | Πολύ συχνές                           | 3,7            |
| Αυξημένη ALT   | 14                 | Πολύ συχνές                           | 3,7            |
| Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση **   | 6,2                | Συχνές                                | 0,2            |
| Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη <sup>7)</sup>   | 0,7                | Μη συχνές                             | 0,7            |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                               |                    |                                       |                |
| Εξάνθημα <sup>8)</sup>   | 18                 | Πολύ συχνές                           | 0,5            |
| Φωτοευαισθησία   | 9,1                | Συχνές                                | 0,2            |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>              |                    |                                       |                |
| Μυαλγία <sup>9)</sup>  | 28                 | Πολύ συχνές                           | 0,7            |
| Αυξημένη κρεατινική φωσφοκίνηση αίματος  | 10                 | Πολύ συχνές                           | 3,2            |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                                  |                    |                                       |                |
| Αυξημένη κρεατινίνη αίματος  | 7,2                | Συχνές                                | 0,7*           |
| Οξεία νεφρική βλάβη  | 1,0                | Συχνές                                | 1,0*           |
| <b>Γενικές διαταραχές και επιπλοκές της οδού χορήγησης</b>                           |                    |                                       |                |
| Οίδημα <sup>10)</sup>  | 30                 | Πολύ συχνές                           | 0,7            |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ADRs) (MedDRA) | Alecensa<br>N=405  |                                       |                |
|--|--------------------|---------------------------------------|----------------|
|  | Όλοι οι βαθμοί (%) | Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί) | Βαθμοί 3-4 (%) |
| <b>Παρακλινικές Εξετάσεις</b>                  |                    |                                       |                |
| Αυξημένο σωματικό βάρος                        | 12                 | Πολύ Συχνές                           | 0,7            |

\*Συμπεριλαμβάνει ένα συμβάν Βαθμού 5

\*\*Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αναφέρθηκε στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και στις βασικές κλινικές μελέτες φάσης II και φάσης III.

<sup>1)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αναιμίας και μειωμένης αιμοσφαιρίνης

<sup>2)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών δυσγευσίας και υπογευσίας

<sup>3)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών θαμπής όρασης, μειωμένης όρασης, εξιδρώματος του υαλοειδούς σώματος, μειωμένης οπτικής οξύτητας, ασθenoπίας και διπλωπίας

<sup>4)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών βραδυκαρδίας και φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας

<sup>5)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών στοματίτιδας και στοματικού έλκους

<sup>6)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αυξημένης χολερυθρίνης αίματος, υπερχολερυθριναμίας και αυξημένης συζευγμένης χολερυθρίνης

<sup>7)</sup> συμπεριλαμβανομένων δύο ασθενών με αναφορά όρου MedDRA φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης καθώς και ενός ασθενούς με αναφορά αυξημένων επιπέδων AST και ALT Βαθμού 4, ο οποίος είχε τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με τη βιοψία ήπατος

<sup>8)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, ερυθήματος, γενικευμένου εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, κνησμών εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος και αποφολιδωτικού εξανθήματος

<sup>9)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών μυαλγίας και μυοσκελετικού πόνου

<sup>10)</sup> συμπεριλαμβανομένων περιστατικών περιφερικού οιδήματος, οιδήματος, γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος βλεφάρου, περικογχικού οιδήματος, οιδήματος προσώπου και εντοπισμένου οιδήματος

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα

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

#### Ηπατοτοξικότητα

Στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984) δύο ασθενείς με Βαθμού 3-4 αυξήσεις στα επίπεδα των AST/ALT είχαν τεκμηριωμένη φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη σύμφωνα με τη βιοψία ήπατος. Επιπλέον, ένας ασθενής παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4 από φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη. Ένα από αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με το Alecensa. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αυξημένων επιπέδων AST και ALT (15% και 14% αντιστοίχως) αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa στις κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673, BO28984). Στην πλειονότητά τους τα περιστατικά αυτά ήταν εντάσεως Βαθμού 1 και 2, ενώ περιστατικά Βαθμού  $\geq 3$  αναφέρθηκαν στο 3,7% και 3,7% των ασθενών, αντιστοίχως. Γενικά, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας, συνήθως ήταν παροδικά και απέδραμαν μετά από την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Alecensa (αναφέρθηκαν για το 1,5% και 3,0% των ασθενών, αντιστοίχως) ή μείωση δόσης (2,2% και 1,2%, αντιστοίχως). Στο 1,2% και 1,5% των ασθενών, η αύξηση των AST και ALT, αντιστοίχως, οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Αυξήσεις ALT ή AST Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν το καθένα στο 5% των ασθενών που λάμβαναν το Alecensa έναντι 15% και 11% των ασθενών που λάμβαναν crizotinib στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις αύξησης της χολερυθρίνης αναφέρθηκαν στο 18% των ασθενών υπό θεραπεία με Alecensa στις κλινικές μελέτες φάσης (NP28761, NP28673, BO28984). Η πλειονότητα των περιστατικών ήταν εντάσεως Βαθμού 1 και 2. Βαθμού 3 περιστατικά αναφέρθηκαν στο 3,2% των ασθενών. Γενικά, τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας, συνήθως ήταν παροδικά και η πλειονότητα απέδραμε μετά από μείωση δόσης. Σε 5,2% των ασθενών, οι αυξήσεις της χολερυθρίνης οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης και σε 1,5% των ασθενών, οι αυξήσεις της χολερυθρίνης οδήγησαν στην απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984, οι αυξήσεις της χολερυθρίνης Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 3,3% των ασθενών που λάμβαναν Alecensa έναντι κανενός ασθενούς που λάμβανε το crizotinib.

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

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

#### Βραδυκαρδία

Περιστατικά βραδυκαρδίας (8,9%) Βαθμού 1 ή 2 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης II (NP28761, NP28673, BO28984). Κανένας ασθενής δεν είχε συμβάντα σοβαρότητας Βαθμού  $\geq 3$ . 66 από τους 365 ασθενείς (18%) υπό θεραπεία με Alecensa που είχαν μετρήσεις καρδιακού ρυθμού μετά από τη δόση, είχαν τιμές κάτω από 50 χτύπους ανά λεπτό (bpm). Στην κλινική μελέτη φάσης III BO28984, το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Alecensa είχαν μετρήσεις καρδιακού ρυθμού μετά τη δόση κάτω από 50 bpm έναντι του 20% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Οι ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν συμπτωματική βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στις παραγράφους 4.2 και 4.4. Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό βραδυκαρδίας που να οδηγήσει σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa.

#### Σοβαρή μυαλγία και αυξήσεις της CPK

Περιστατικά μυαλγίας (28%), συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων μυαλγίας (22%) και του μυοσκελετικού πόνου (7,4%) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Alecensa σε κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984). Τα συμβάντα αυτά ήταν στην πλειοψηφία τους Βαθμού 1 ή 2 και τρεις ασθενείς (0,7%) εμφάνισαν συμβάν Βαθμού 3. Τροποποιήσεις δόσης της θεραπείας με Alecensa λόγω αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων απαιτήθηκαν μόνο σε δύο ασθενείς (0,5%). Η θεραπεία Alecensa δεν διακόπηκε εξαιτίας αυτών των περιστατικών με μυαλγία. Αυξήσεις στα επίπεδα της CPK σημειώθηκαν στο 43% από τους 362 ασθενείς με διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα για τη CPK στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984) με το Alecensa. Η επίπτωση των αυξήσεων της CPK σε Βαθμού 3 ήταν 3,7%. Ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση σε Βαθμού 3 της CPK ήταν 14 ημέρες στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984). Ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση των επιπέδων σε βαθμού 3 της CPK ήταν 27,5 μέρες στη βασική κλινική μελέτη φάσης III BO28984 (ALEX). Τροποποιήσεις της δόσης λόγω της αύξησης της CPK σημειώθηκαν στο 3,2% των ασθενών, η θεραπεία με Alecensa δεν διακόπηκε εξαιτίας της αύξησης της CPK. Δεν έχει αναφερθεί σοβαρή μυαλγία στην κλινική μελέτη BO28984. Η αύξηση της CPK Βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν Alecensa και στο 1,3% των ασθενών που λάμβαναν crizotinib και ο διάμεσος χρόνος έως την αύξηση της CPK βαθμού 3 ήταν 27,5 ημέρες και 369 ημέρες, αντίστοιχα, στη βασική κλινική μελέτη φάσης III BO28984 (ALEX).

### Γαστρεντερικές επιδράσεις

Η δυσκοιλιότητα (35%), η ναυτία (19%), η διάρροια (16%) και ο έμετος (11%) ήταν οι συχνότερα αναφερθείσες γαστρεντερικές (ΓΕ) ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάντα ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Βαθμού 3 συμβάντα αναφέρθηκαν για τη διάρροια (0,7%), τη ναυτία (0,5%) και τον έμετο (0,2%). Αυτά τα περιστατικά δεν οδήγησαν σε απόσυρση από τη θεραπεία με Alecensa. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των συμβάντων δυσκοιλιότητας, ναυτίας, διάρροιας και/ή εμέτου στις κλινικές μελέτες (NP28761, NP28673, BO28984) ήταν 21 ημέρες. Η συχνότητα των συμβάντων μειώθηκε μετά από τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Στην κλινική φάση III BO28984, ένας ασθενής (0,2%) εμφάνισε ναυτία Βαθμού 4 στο σκέλος του Alecensa και η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων Βαθμού 3 και 4 για ναυτία, έμετο και διάρροια ήταν 3,3%, 3,3% και 2,0 %, αντιστοίχως, στο σκέλος του crizotinib.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE36.

### Μηχανισμός δράσης

Το alectinib είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της ALK και RET τυροσινικής κινάσης. Σε προκλινικές μελέτες, η αναστολή της δράσης της ALK τυροσινικής κινάσης οδήγησε στον αποκλεισμό των καθοδικών μονοπατιών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των STAT 3 και PI3K/AKT και στην επαγωγή θανάτου των καρκινικών κυττάρων (απόπτωση).

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

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### ALK-θετικός μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

#### Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alecensa μελετήθηκε σε μία παγκόσμια, τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη φάσης III (BO28984 ALEX) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει

προηγούμενη θεραπεία. Πριν από την τυχαιοποίηση στη μελέτη, ήταν απαραίτητος ο κεντρικός έλεγχος για τη θετικής έκφρασης της ALK πρωτεΐνης με ανοσοϊστοχημεία Ventana anti ALK (D5F3) των δειγμάτων ιστού από όλους τους ασθενείς.

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

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

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

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

|  | <b>Crizotinib<br/>N=151</b>       | <b>Alecensa<br/>N=152</b>  |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| <b>Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)</b>       | 17,6<br>(εύρος 0,3 – 27,0)        | 18,6<br>(εύρος 0,5 – 29,0) |
| <b>Κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας</b>          |                                   |                            |
| PFS (INV)  |                                   |                            |
| Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%)                      | 102 (68%)                         | 62 (41%)                   |
| Διάμεση διάρκεια (μήνες)<br>[95% CI]                 | 11,1<br>[9,1; 13,1]               | NE<br>[17,7; NE]           |
| HR<br>[99,7% CI]<br>Στρωματοποιημένη log-rank τιμή p | 0,47<br>[0,34, 0,65]<br>p <0,0001 |                            |

|   | <b>Crizotinib<br/>N=151</b>        | <b>Alecensa<br/>N=152</b>      |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Δευτερεύοντες παράμετροι αποτελεσματικότητας</b>   |                                    |                                |
| PFS (IRC)*<br>Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%)<br>Διάμεση διάρκεια (μήνες)<br>[95% CI]                               | 92 (61%)<br>10,4<br>[7,7; 14,6]    | 63 (41%)<br>25,7<br>[19,9; NE] |
| HR<br>[95% CI]<br>Στρωματοποιημένη log-rank τιμή p  | 0,50<br>[0,36; 0,70]<br>p < 0,0001 |                                |
| Χρόνος έως την εξέλιξη ΚΝΣ (IRC)*, **<br>Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%)<br>HR σχετιζόμενου με το αίτιο<br>[95% CI] | 68 (45%)                           | 18 (12%)                       |
| Στρωματοποιημένη log-rank τιμή p  | 0,16<br>[0,10; 0,28]<br>p < 0,0001 |                                |
| 12-μηνιαία αθροιστική επίπτωση στην εξέλιξη στο ΚΝΣ (IRC)<br>[95% CI]   | 41,4%<br>[33,2; 49,4]              | 9,4%<br>[5,4; 14,7]            |
| Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) (INV)*, ***<br>Ανταποκριθέντες n (%)<br>[95% CI]                          | 114 (75, 5%)<br>[67,8 ; 82,1]      | 126 (82,9%)<br>[76,0; 88,5]    |
| Συνολική Επιβίωση*<br>Αριθμός ασθενών με συμβάν n (%)<br>Διάμεση διάρκεια (μήνες)<br>[95% CI]                       | 40 (27%)<br>NE<br>[NE; NE]         | 35 (23%)<br>NE<br>[NE; NE]     |
| HR<br>[95% CI]  | 0,76<br>[0,48; 1,20]               |                                |
| Διάρκεια Ανταπόκρισης (INV)<br>Διάμεση διάρκεια (μήνες)<br>[95% CI]   | N=114<br>11,1<br>[7,9 ; 13,0]      | N=126<br>NE<br>[NE; NE]        |

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

\* Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μέρος της ιεραρχικής δοκιμασίας

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

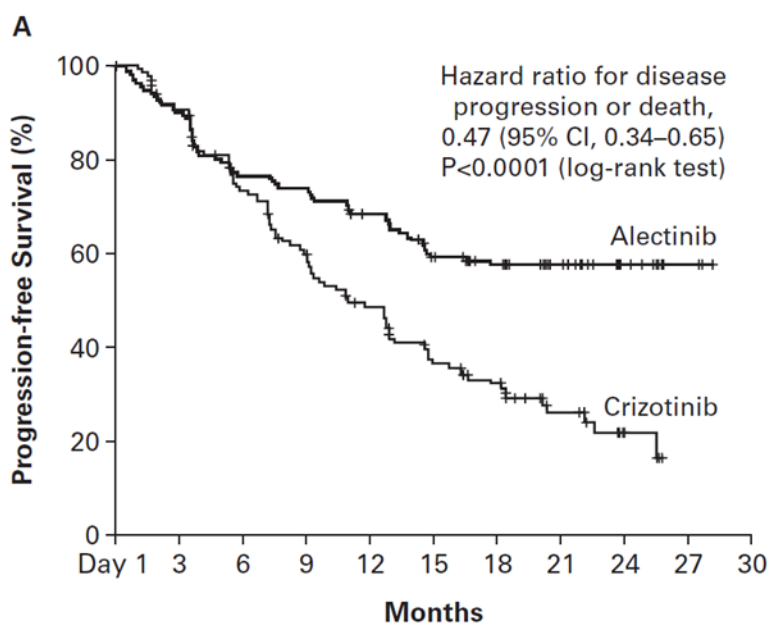
\*\*\* 2 ασθενείς στο σκέλος του crizotinib και 6 ασθενείς στο σκέλος του alectinib είχαν CR

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

Το όφελος για την PFS ήταν συνεπές τόσο για τους ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση (HR = 0,40, 95% CI: 0,25-0,64, διάμεσος PFS για Alecensa = NE, 95% CI: 9,2-NE, διάμεση PFS για crizotinib = 7,4 μήνες, 95% CI: 6,6-9,6) και χωρίς μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση (HR = 0,51, 95% CI: 0,33-0,80, διάμεση PFS για Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, διάμεση PFS για το crizotinib = 14,8 μήνες, 95% CI:10,8-20,3), υπογραμμίζοντας το όφελος του Alecensa έναντι του crizotinib και στις δύο υποομάδες.



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



**No. at Risk**

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

*Ασθενείς που προηγουμένως έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με crizotinib*

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

**NP28673**

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

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

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν συνεπή με αυτά του ALK-θετικού πληθυσμού με MMKΠ. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν 67% Καυκάσιοι, 26% Ασιάτες, 56% γυναίκες, και η διάμεση ηλικία ήταν τα 52 έτη. Η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε ιστορικό καπνίσματος (70%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG

(Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ) κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0 ή 1 στο 90,6% των ασθενών και 2 στο 9,4% των ασθενών. Κατά την ένταξη στη μελέτη, το 99% των ασθενών είχε νόσο σταδίου IV, το 61% είχε εγκεφαλικές μεταστάσεις και στο 96% των ασθενών οι όγκοι ταξινομήθηκαν ως αδενοκαρκινώματα. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 20% των ασθενών είχε προηγουμένως παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με crizotinib μόνο, και το 80% είχε εμφανίσει εξέλιξη νόσου υπό θεραπεία με crizotinib και τουλάχιστον μια αγωγή χημειοθεραπείας.

#### *Μελέτη NP28761*

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

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

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

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

**Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τις μελέτες NP28673 και NP28761**

|   | <b>NP28673<br/>Alecensa 600 mg<br/>δύο φορές την ημέρα</b> | <b>NP28761<br/>Alecensa 600 mg<br/>δύο φορές την ημέρα</b> |
|---|--|--|
| <b>Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)</b>  | 21<br>(εύρος 1 – 30)                                       | 17<br>(εύρος 1 – 29)                                       |
| <b>Κύριες Παράμετροι Αποτελεσματικότητας</b>  |  |  |
| ORR (IRC) στον πληθυσμό RE<br>Ανταποκριθέντες N (%)<br>[95% CI]                                       | N=122 <sup>a</sup><br>62 (50,8%)<br>[41,6%, 60,0%]         | N = 67 <sup>b</sup><br>35 (52,2%)<br>[39,7%, 64,6%]        |
| ORR (IRC) σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία<br>Ανταποκριθέντες N (%)<br>[95% CI] | N = 96<br>43 (44,8%)<br>[34,6%, 55,3%]                     |  |
| <b>Δευτερεύουσες Παράμετροι Αποτελεσματικότητας</b>   |  |  |
| DOR (IRC)<br>Αριθμός ασθενών με συμβάντα N (%)<br>Διάμεση διάρκεια (μήνες)<br>[95% CI]                | N = 62<br>36 (58,1%)<br>15,2<br>[11,2, 24,9]               | N = 35<br>20 (57,1%)<br>14,9<br>[6,9, NE]                  |
| PFS (IRC)<br>Αριθμός ασθενών με συμβάντα N (%)<br>Διάμεση διάρκεια (μήνες)<br>[95% CI]                | N = 138<br>98 (71,0%)<br>8,9<br>[5,6, 12,8]                | N = 87<br>58 (66,7%)<br>8,2<br>[6,3, 12,6]                 |

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, NE = μη αξιολογήσιμος, ORR = Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης, PFS= Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, RE = αξιολογήσιμη ανταπόκριση

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

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

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

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

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

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

#### Απορρόφηση

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

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

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

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

#### Κατανομή

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

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

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

#### Βιομετασχηματισμός

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

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

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

#### Αποβολή

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

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

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

##### Νεφρική δυσλειτουργία

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

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

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

### Επιδράσεις ηλικίας, σωματικού βάρους, φυλής και φύλου

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Καρκινογένεση

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

### Μεταλλαξιογένεση

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

### Διαταραχή της γονιμότητας

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

### Τερατογένεση

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

απώλεια, μικρά έμβρυα και αυξημένη επίπτωση σκελετικών παραμορφώσεων σε εκθέσεις 2.9 φορές επί την ανθρώπινη έκθεση AUC στη συνιστώμενη δόση.

#### Άλλα

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

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Μονοϋδρική λακτόζη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Στεατικό μαγνήσιο  
Ασβεστιούχος καρμελλόζη

#### Περίβλημα καψακίου

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

#### Μελάνι εκτύπωσης

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Κυψέλες:

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλες:

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

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Alu/PVC/Alu) που περιέχουν 8 σκληρά καψάκια.

Μέγεθος συσκευασίας: 224 (4 κουτιά των 56) σκληρά καψάκια.

Φιάλη HDPE με πόμα ασφαλείας για παιδιά και ενσωματωμένο ξηραντικό.

Μέγεθος συσκευασίας: 240 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1169/001

EU/1/16/1169/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Φεβρουαρίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 1 Δεκεμβρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).>

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκρισή.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια  
alectinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

224 (4 κουτιά των 56) σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από του στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1169/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

alecensa

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ  
(BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια  
alectinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

56 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από του στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1169/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

alecensa



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια  
alectinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια  
alectinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

240 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από του στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1169/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

alecensa

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια  
alectinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

240 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από του στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1169/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Alecensa 150 mg σκληρά καψάκια alectinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Alecensa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Alecensa
3. Πώς να πάρετε το Alecensa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Alecensa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Alecensa και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Alecensa

Το Alecensa είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο που περιέχει τη δραστική ουσία alectinib.

##### Ποια είναι η χρήση του Alecensa

Το Alecensa χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα, ο οποίος ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα» («ΜΜΚΠ»). Χρησιμοποιείται εάν ο καρκίνος του πνεύμονα, που έχει διαγνωσθεί σε εσάς:

- είναι «ALK-θετικός» –αυτό σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα φέρουν βλάβη σε ένα γονίδιο, που συνθέτει ένα ένζυμο, το οποίο ονομάζεται ALK («κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος»), βλέπε «Τρόπος δράσης του Alecensa», παρακάτω
- και είναι προχωρημένος

Το Alecensa μπορεί να σας συντογραφηθεί ως η πρώτη θεραπεία για εσάς για τον καρκίνο του πνεύμονα, ή εάν έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει «crizotinib».

##### Τρόπος δράσης του Alecensa

Το Alecensa αναστέλλει τη δράση ενός ενζύμου, το οποίο ονομάζεται «ALK τυροσινική κινάση». Οι μη φυσιολογικές μορφές αυτού του ενζύμου προάγουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Το Alecensa μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη του καρκίνου σας. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στη συρρίκνωση του καρκίνου σας.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Alecensa ή το λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Alecensa

### Μην πάρετε το Alecensa:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο alectinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Alecensa.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Alecensa:

- εάν έχετε κληρονομικό νόσημα, το οποίο ονομάζεται «δυσανεξία στη γαλακτόζη», «συγγενή ανεπάρκεια λακτάσης» ή «δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης».

Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Alecensa.

Το Alecensa ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας άμεσα. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- ηπατική βλάβη (ηπατοτοξικότητα). Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παραπέμψει σε αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας σας και έπειτα λιγότερο τακτικά. Αυτό γίνεται για να ελεγχθεί ότι δεν έχετε κάποιο πρόβλημα στο συκώτι, ενώ λαμβάνετε το Alecensa. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία: κίτρινη χροιά στο δέρμα σας ή στο άσπρο των ματιών σας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμώδες δέρμα, αίσθημα λιγότερης πείνας από ότι συνήθως, ναυτία ή έμετο, αίσθημα κόπωσης, αιμορραγία ή ευκολότερες εκχυμώσεις απ' ότι συνήθως.
- βραδύ καρδιακό παλμό (βραδυκαρδία).
- πνευμονική φλεγμονή (πνευμονίτιδα). Το Alecensa μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή οίδημα (φλεγμονή) των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα σημεία ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά του καρκίνου του πνεύμονα, με τον οποίο έχετε διαγνωσθεί. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, της δύσπνοιας, ή του βήχα με ή χωρίς βλέννη, ή του πυρετού.
- σοβαρό μυϊκό πόνο, ευαισθησία και αδυναμία (μυαλγία). Ο γιατρός σας θα σας παραπέμψει σε αιματολογικές εξετάσεις τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα και ανάλογα με τις ανάγκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Alecensa. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενα σημεία μυϊκών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένου του αναιτιολόγητου μυϊκού πόνου ή του μυϊκού πόνου που δεν υποχωρεί, της ευαισθησίας ή της αδυναμίας.

Έχετε κατά νου ότι μπορεί να τα εμφανίσετε κατά τη διάρκεια λήψης του Alecensa. Βλέπε «Ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### Ευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία

Μην εκτίθεστε στον ήλιο για οποιοδήποτε μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της λήψης του Alecensa και για 7 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να εφαρμόζετε αντηλιακό και προστατευτικό βάλσαμο χειλιών με δείκτη αντηλιακής προστασίας 50 ή μεγαλύτερο για να αποφύγετε το ηλιακό έγκαυμα.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Alecensa δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.



### **Εξετάσεις και έλεγχοι**

Όταν λαμβάνετε το Alecensa ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παραπέμπει σε αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας σας και στη συνέχεια λιγότερο τακτικά. Αυτό συμβαίνει για να ελεγχθεί ότι δεν έχετε κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ ή στους μύες, ενώ λαμβάνετε το Alecensa.

### **Άλλα φάρμακα και Alecensa**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Alecensa μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Alecensa.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- διγοξίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρδιακών προβλημάτων
- ετεξιλτική δαμπιγκατράνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος
- μεθοτρεξάτη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου ή για τη θεραπεία αυτοάνοσων ασθενειών (π.χ. ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- νιλοτινίμη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου
- λαπατινίμη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου του μαστού
- μιτοξανθρόνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου ή αυτοάνοσων ασθενειών (π.χ. πολλαπλή σκλήρυνση)
- everolimus, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου ή που χρησιμοποιείται για την αποτροπή της απόρριψης μεταμοσχευθέντος νεφρού, καρδιάς ή ήπατος από το ανοσοποιητικό σύστημα.
- σιρόλιμους, φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αποτροπή της απόρριψης μεταμοσχευθέντος νεφρού, καρδιάς ή ήπατος από το ανοσοποιητικό σύστημα.
- τοποτεκάνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS / HIV (π.χ. ριτοναβίρη, σακουιναβίρη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιάσεων (αντιμυκητιασικά όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη) και φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων τύπων βακτηριακών λοιμώξεων (αντιβιοτικά όπως τελιθρομυκίνη)
- St. John's Wort (βαλσαμόχορτο), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να ελέγξουν σπασμούς ή κρίσεις (αντιεπιληπτικά, όπως η φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη).
- νεφαζοδόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης

### **Από του στόματος αντισυλληπτικά**

Εάν παίρνετε το Alecensa ενώ χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικά.

### **Alecensa με τροφές και ποτά**

Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί όταν πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή τρώτε γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης κατά τη διάρκεια θεραπείας με Alecensa καθώς μπορεί να αλλάξει την ποσότητα του Alecensa στο σώμα σας.

## **Αντισύλληψη, κύηση, και θηλασμός – πληροφορίες για γυναίκες**

### **Αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες**

- Δεν θα πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου. Εάν είστε σε θέση να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης γι' εσάς και τον σύντροφό σας. Εάν λαμβάνετε το Alecensa ενώ χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικά.

### **Κύηση**

- Μην πάρετε το Alecensa εάν είστε έγκυος. Η λήψη ενδέχεται να βλάψει το βρέφος σας.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο ή κατά τη διάρκεια 3 μηνών μετά από τη τελευταία δόση σας, ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα.

### **Θηλασμός**

- Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν το Alecensa μπορεί να περάσει στο γάλα και, επομένως, να βλάψει το βρέφος σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε και χρησιμοποιείτε μηχανές καθώς μπορεί να εμφανίσετε προβλήματα με την όραση ή επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία ή ζάλη, για το διάστημα που λαμβάνετε το Alecensa.

### **Το Alecensa περιέχει λακτόζη**

Το Alecensa περιέχει λακτόζη (τύπος σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας σας έχει αναφέρει ότι δεν μπορείτε να ανεχθείτε ή να χωνέψετε ορισμένα σάκχαρα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν από την λήψη αυτού του φαρμάκου.

### **Το Alecensa περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 48 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού / επιτραπέζιου αλατιού) ανά συνιστώμενη ημερήσια δόση (1200 mg). Αυτό ισοδυναμεί με το 2,4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για ενήλικες.

## **3. Πώς να πάρετε το Alecensa**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

### **Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε**

- Η συνιστώμενη δόση είναι 4 καψάκια (600 mg) δυο φορές ημερησίως.
- Αυτό σημαίνει ότι παίρνετε συνολικά 8 καψάκια (1.200 mg) κάθε μέρα.

Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Alecensa:

- Η συνιστώμενη δόση είναι καψάκια (450 mg) δύο φορές ημερησίως.
- Αυτό σημαίνει ότι παίρνετε συνολικά 6 καψάκια (900 mg) κάθε μέρα.

Ορισμένες φορές ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για μικρό χρονικό διάστημα ή να διακόψει τη θεραπεία σας οριστικά εάν δεν αισθάνεστε καλά.

### **Πώς να το πάρετε**

- Το Alecensa λαμβάνεται από το στόμα. Καταπιείτε κάθε καψάκιο ολόκληρο. Μην ανοίξετε ή διαλύσετε τα καψάκια.
- Πρέπει να παίρνετε το Alecensa μαζί με τροφή.

### **Σε περίπτωση εμέτου μετά από τη λήψη Alecensa**

Σε περίπτωση εμέτου μετά από τη λήψη δόσης του Alecensa, μην λάβετε επιπλέον δόση. Απλά πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Alecensa από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Alecensa από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το παρόν φυλλάδιο.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Alecensa**

- Εάν η επόμενη δόση σας είναι σε περισσότερο από 6 ώρες, πάρτε τη ξεχασμένη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν η επόμενη δόση σας είναι σε λιγότερες από 6 ώρες, παραλείψτε τη ξεχασμένη δόση. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Alecensa**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν το έχετε συζητήσει πρώτα με τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε το Alecensa δύο φορές την ημέρα, για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εκδηλωθούν με τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

**Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.** Ο γιατρός ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για μικρό χρονικό διάστημα ή να διακόψει τη θεραπεία σας οριστικά:

- Κίτρινη χροιά στο δέρμα σας ή στο άσπρο των ματιών σας, πόνο στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμώδες δέρμα, ηπιότερο αίσθημα πείνας από ότι συνήθως, ναυτία ή έμετος, αίσθημα κόπωσης, αιμορραγία ή ευκολότερες εκχυμώσεις απ' ότι συνήθως (πιθανά σημεία προβλημάτων του ήπατος)
- Νέα ή επιδεινούμενα σημεία μυϊκών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένου του ανααιτιολόγητου μυϊκού πόνου ή του μυϊκού πόνου που δεν υποχωρεί, της ευαισθησίας ή της αδυναμίας (πιθανά σημεία μυϊκών προβλημάτων).
- Λιποθυμία, ζάλη και χαμηλή αρτηριακή πίεση (πιθανά σημεία βραδέως καρδιακού ρυθμού)
- Νέα ή επιδεινούμενα σημεία, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, της δύσπνοιας, ή του βήχα με ή χωρίς βλέννη, ή του πυρετού - τα σημεία ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά του καρκίνου του πνεύμονα (πιθανά σημεία πνευμονικής φλεγμονής – πνευμονίτιδας). Το Alecensa μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή φλεγμονή των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για έλεγχο ηπατικών προβλημάτων (υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και χολερυθρίνης)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για έλεγχο της μυϊκής βλάβης (υψηλό επίπεδο κρεατινίνης φωσφοκινάσης)
- πιθανόν να νοιώθετε κούραση, αδυναμία ή δυσκολία στην αναπνοή εξαιτίας μείωσης στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι γνωστή ως αναιμία
- έμετος –σε περίπτωση εμέτου μετά από τη λήψη μιας δόσης Alecensa, μην πάρετε επιπλέον δόση, απλώς πάρετε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ναυτία
- εξάνθημα
- πρήξιμο, το οποίο προκαλείται από συσσώρευση υγρού στο σώμα (οίδημα).
- αύξηση σωματικού βάρους.

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):**

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (υψηλά επίπεδα κρεατινίνης)
- θαμπή όραση, απώλεια της όρασης, μαύρες κηλίδες ή λευκές κηλίδες στην όρασή σας και διπλή όραση (προβλήματα με τα μάτια σας)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τον έλεγχο βλάβης του ήπατος ή δυσλειτουργίας των οστών (υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης)
- φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος
- ευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία – μην εκτίθεστε στον ήλιο για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της λήψης του Alecensa και για 7 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να εφαρμόζετε αντηλιακό και προστατευτικό βάμμα χεριών με δείκτη αντηλιακής προστασίας 50 ή υψηλότερο για να βοηθήσετε στην πρόληψη των ηλιακών εγκαυμάτων.
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- ταχεία έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (προβλήματα στα νεφρά)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Alecensa**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και είτε στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Εάν το Alecensa είναι συσκευασμένο σε κυψέλες, φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Εάν το Alecensa είναι συσκευασμένο σε φιάλες, φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία και φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Alecensa

- Η δραστική ουσία είναι το alectinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει υδροχλωρικό alectinib ισοδύναμο με 150 mg alectinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - *Περιεχόμενο καψακίου:* μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «το Alecensa περιέχει λακτόζη»), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, λαουρυλοθειικό νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Alecensa περιέχει νάτριο»), στεατικό μαγνήσιο και ασβεστιούχος καρμελλόζη
  - *Περίβλημα καψακίου:* υπρομελλόζη, καρραγενάνη, χλωριούχο κάλιο, διοξείδιο του τιτανίου (E171), άμυλο αραβοσίτου και καρναουβικός κηρός
  - *Μελάνι εκτύπωσης:* ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνιου (E132), καρναουβικός κηρός, λευκά κόμματα λάκας και μονοελαϊκός εστέρας γλυκερόλης

### Εμφάνιση του Alecensa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Alecensa είναι λευκά, και φέρουν τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «ALE» στο κάλυμμα και την ένδειξη «150 mg» στο κύριο μέρος του καψακίου.

Τα καψάκια διατίθενται σε κυψέλες και είναι διαθέσιμα σε κουτιά, τα οποία περιέχουν 224 σκληρά καψάκια (4 κουτιά των 56). Τα καψάκια διατίθενται επίσης σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 240 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

### Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.