

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alecensa 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje alectinibi hydrochloridum v množství odpovídajícím alectinibum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

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

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

Trvání léčby

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

Zpoždění nebo vynechání dávek

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

Úprava dávky

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

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

Tabulka 1 Plán na snížení dávky

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

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

Stupeň CTCAE	Léčba přípravkem Alecensa
ILD/pneumonitida všech stupňů závažnosti	Přerušit okamžitě léčbu přípravkem Alecensa a nebudou-li rozpoznány žádné jiné možné příčiny ILD/pneumonitidy, ukončit léčbu přípravkem Alecensa natrvalo.
Zvýšení ALT nebo AST na \geq stupeň 3 ($>$ 5násobek horního limitu normy), přičemž celkový bilirubin je \leq 2násobek horního limitu normy	Dočasně pozastavit léčbu, dokud nedojde k návratu k výchozím hodnotám nebo na stupeň \leq 1 (\leq 3násobek horního limitu normy), poté znovu zahájit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka č. 1).
Zvýšení ALT nebo AST na \geq stupeň 2 ($>$ 3násobek horního limitu normy), přičemž celkový bilirubin je zvýšen na $>$ 2násobek horního limitu normy v absenci cholestázy nebo hemolýzy	Natrvalo ukončit léčbu přípravkem Alecensa.

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

Stupeň CTCAE	Léčba přípravkem Alecensa
Zvýšení CPK > 10násobek horního limitu normy nebo druhý výskyt zvýšení CPK > 5násobek horního limitu normy	Dočasně vysadit léčbu, dokud nedojde k úpravě na výchozí hodnotu nebo na $\leq 2,5$ násobek horního limitu normy, a pak obnovit léčbu sníženou dávkou (viz tabulka 1).

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

^a Srdeční frekvence nižší než 60 tepů za minutu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pediatrická populace

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

Extrémní tělesná hmotnost (> 130 kg)

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

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

Hepatotoxicita

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

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

Závažná myalgie a elevace hladiny kreatinfosfokinázy (CPK)

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

Elevace hladiny CPK se vyskytly v pivotních klinických studiích s přípravkem Alecensa, včetně příhod stupně 3 (viz bod 4.8). Medián doby do elevace hladiny CPK stupně 3 byl v pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) 14 dnů.

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

Bradykardie

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

Gastrointestinální perforace

Případy gastrointestinálních perforací byly hlášeny u pacientů se zvýšeným rizikem (např. divertikulitida v anamnéze, metastázy v gastrointestinálním traktu, souběžné užívání léčivého přípravku se známým rizikem gastrointestinální perforace), kteří jsou léčeni alektinibem. U pacientů, u kterých se objeví gastrointestinální perforace, má být zváženo ukončení podávání alektinibu. Pacienti mají být informováni ohledně známek a symptomů gastrointestinálních perforací a poučeni, aby urychleně kontaktovali lékaře v případě jejich výskytu.

Fotosenzitivita

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

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Alecensa může poškodit plod při podávání těhotným ženám. Pacientky ve fertilním věku užívající přípravek Alecensa musí užívat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku Alecensa (viz body 4.6 a 5.3).

Intolerance laktosy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými onemocněními intolerance galaktózy, kongenitálním deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí nemají tento léčivý přípravek užívat.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na alektinib

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

Induktory CYP3A

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

Inhibitory CYP3A

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

Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH

Opakované dávky esomeprazolu, inhibitoru protonové pumpy, podávané v dávce 40 mg jednou denně, neprokázaly žádný klinicky významný účinek na kombinovanou expozici alektinibu a M4. Proto nejsou při společném podávání přípravku Alecensa s inhibitory protonové pumpy nebo jinými léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH (např. antagonisté H_2 receptorů nebo antacida) nutné žádné úpravy dávkování.

Účinek transportérů na vlastnosti alektinibu

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

Účinky alektinibu na další léčivé přípravky

Substráty P-gp

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

Substráty BCRP

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

Substráty CYP

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

Opakované dávky alektinibu 600 mg neměly žádný vliv na expozici midazolamu (2 mg), senzitivního substrátu CYP3A. Proto není při společném podávání substrátů CYP3A nutná žádná úprava dávky.

Nelze zcela vyloučit riziko indukce CYP2B6 a PXR regulovaných enzymů kromě CYP3A4. Účinnost souběžného podání antikoncepčních tablet může být snížena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že je nezbytné předejít otěhotnění při léčbě přípravkem Alecensa. Pacientky ve fertilním věku, kterým je podáván přípravek Alecensa, musí užívat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alecensa.

Těhotenství

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

Pacientky, které otěhotní v průběhu léčby přípravkem Alecensa nebo během 3 měsíců po poslední dávce přípravku Alecensa, musí informovat svého lékaře a mají být poučeny o možném poškození plodu.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Údaje popsané níže odrážejí expozici přípravku Alecensa u 405 pacientů s pokročilým ALK-pozitivním NSCLC, kteří se účastnili jedné randomizované klinické studie fáze III (BO28984) a dvou klinických studií fáze II s jednoramennými léčbami (NP28761, NP28673). Tito pacienti byli léčeni doporučenou dávkou 600 mg dvakrát denně. V pivotních klinických studiích fáze II (NP28761, NP28673; n = 253) byl medián trvání expozice přípravku Alecensa 11 měsíců. Ve studii BO28984 (ALEX; n = 152) byl medián trvání expozice přípravku Alecensa 17,9 měsíců, zatímco medián trvání expozice krizotinibu byl 10,7 měsíců.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly zácpa (35 %), edém (30 % včetně periferního edému, edému, generalizovaného edému, edému očních víček, periorbitálního edému, obličejového edému a lokalizovaného edému) a myalgie (28 % včetně myalgie a muskuloskeletální bolesti), .

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 3 je přehled nežádoucích účinků, které se vyskytují ve dvou pivotních klinických studiích fáze II (NP28761 a NP28673) a jedné klinické studii fáze III (BO28984; ALEX) a v průběhu postmarketingového sledování u pacientů léčených přípravkem Alecensa.

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

Tabulka 3 Nežádoucí účinky, které se vyskytují u pacientů léčených přípravkem Alecensa v pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984; n = 405) a v průběhu postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinky (MedDRA)	Alecensa n = 405		
	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupně 3-4* (%)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie ¹⁾	17	Velmi časté	3,0
Poruchy nervového systému			
Dysgeusic ²⁾	5,2	Časté	0,2
Poruchy oka			
Poruchy zraku ³⁾	8,6	Časté	0
Srdeční poruchy			
Bradykardie ⁴⁾	8,9	Časté	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida	0,7	Méně časté	0,2
Gastrointestinální poruchy			
Zácpa	35	Velmi časté	0
Nauzea	19	Velmi časté	0,5
Průjem	16	Velmi časté	0,7
Zvracení	11	Velmi časté	0,2
Stomatitida ^{#5)}	3,0	Časté	0
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšené hodnoty bilirubinu ⁶⁾	18	Velmi časté	3,2
Zvýšené hodnoty AST	15	Velmi časté	3,7

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinky (MedDRA)	Alecensa n = 405		
	Všechny stupně (%)	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Stupně 3-4* (%)
Zvýšené hodnoty ALT	14	Velmi časté	3,7
Zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy**	6,2	Časté	0,2
Polékové poškození jater ⁷⁾	0,7	Méně časté	0,7
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka ⁸⁾	18	Velmi časté	0,5
Fotosenzitivita	9,1	Časté	0,2
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie ⁹⁾	28	Velmi časté	0,7
Zvýšené hodnoty kreatinfosfokinázy v krvi	10	Velmi časté	3,2
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšené hodnoty kreatininu v krvi	7,2	Časté	0,7*
Akutní poškození ledvin	1,0	Časté	1,0*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém ¹⁰⁾	30	Velmi časté	0,7
Vyšetření			
Nárůst tělesné hmotnosti	12	Velmi časté	0,7

* Zahrnuje příhody stupně 5

** V období po uvedení na trh a v pivotních klinických studiích fáze II a fáze III byly hlášeny zvýšené hladiny alkalické fosfatázy.

¹⁾ včetně případů anémie a snížení hodnoty hemoglobinu

²⁾ včetně případů dysgeuzie a hypogeuzie

³⁾ včetně případů rozmazaného vidění, postižení zraku, sklivcových plovoucích zákalků, redukce zrakové ostrosti, astenopie a diplopie

⁴⁾ včetně případů bradykardie a sinusové bradykardie

⁵⁾ včetně případů stomatitidy a ústních vředů

⁶⁾ včetně případů zvýšených hodnot bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemie a zvýšených hodnot konjugovaného bilirubinu

⁷⁾ včetně dvou pacientů s hlášeným polékovým poškozením jater odpovídajícím termínu MedDRA a jednoho pacienta s hlášeným zvýšením hladin AST a ALT stupně 4 s polékovým poškozením jater potvrzeným jaterní biopsií

⁸⁾ včetně případů exantému, makulopapulózního exantému, akneiformní dermatitidy, erytému, generalizované vyrážky, papulózní vyrážky, svědicí vyrážky, makulární vyrážky a exfoliativní vyrážky

⁹⁾ včetně případů myalgie a muskuloskeletální bolesti

¹⁰⁾ včetně případů periferního edému, edému, generalizovaného edému, edému očních víček, periorbitálního edému, edému tváře a lokálního edému

Popis vybraných nežádoucích účinků léku

Bezpečnostní profil přípravku Alecensa byl celkově konzistentní v rámci pivotní klinické studie fáze III BO28984 (ALEX) a pivotních studií fáze II (NP28761, NP28673).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

U pacientů léčených přípravkem Alecensa se vyskytlo závažné intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida. V pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) došlo u 1 ze 405 pacientů léčených přípravkem Alecensa (0,2 %) k ILD stupně 3. Tato příhoda vedla k ukončení léčby přípravkem Alecensa. V klinické studii fáze III BO28984 nebyla ILD/pneumonitida stupně 3 nebo 4 pozorována u pacientů léčených přípravkem Alecensa oproti 2 % pacientů léčených krizotinibem. V žádné ze studií se nevyskytly žádné fatální případy ILD. U pacientů mají být sledovány plicní příznaky svědčící pro pneumonitis (viz body 4.2 a 4.4).

Hepatotoxicita

V pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) bylo u dvou pacientů s elevacemi AST/ALT stupně 3 až 4 pomocí jaterní biopsie doloženo polékové poškození jater. U dalšího pacienta se vyskytlo polékové poškození jater stupně 4. Dva z těchto případů vedly k ukončení léčby přípravkem Alecensa. U pacientů léčených přípravkem Alecensa v pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) byly hlášeny nežádoucí účinky zvýšení hladin AST, resp. ALT (15 %, resp. 14 %). Většina těchto nežádoucích účinků měla intenzitu stupně 1 a 2 a nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 3,7 %, resp. 3,7 % pacientů. Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly v prvních 3 měsících léčby, byly obvykle přechodné a upravily se po dočasném přerušení léčby přípravkem Alecensa (hlášeno u 1,5 %, resp. 3,0 % pacientů) nebo po snížení dávky (2,2 %, resp. 1,2 %). U 1,2 %, resp. 1,5 % pacientů vedlo zvýšení AST, resp. ALT k ukončení podávání přípravku Alecensa. Zvýšení hladiny ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 bylo každé pozorováno u 5 % pacientů léčených Alecensou oproti 15 % a 11 % pacientů léčených krizotinibem v klinické studii fáze III BO28984.

V pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) byly u 18 % pacientů léčených přípravkem Alecensa hlášeny nežádoucí účinky zvýšení bilirubinu. Většina těchto nežádoucích účinků měla intenzitu stupně 1 a 2 a nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 3,2 % pacientů. Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly v prvních 3 měsících léčby, byly obvykle přechodné a většina se upravila po úpravě dávky. U 5,2 % pacientů vedlo zvýšení hladiny bilirubinu k úpravě dávky a u 1,5 % pacientů zvýšení hladiny bilirubinu vedlo k přerušení léčby přípravkem Alecensa. V klinické studii fáze III BO28984 bylo zvýšení hodnot bilirubinu stupně 3 nebo 4 pozorováno u 3,3 % pacientů léčených přípravkem Alecensa, oproti žádnému pacientovi léčenému krizotinibem.

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

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

Bradykardie

V pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) byly u pacientů léčených přípravkem Alecensa hlášeny případy bradykardie (8,9 %) stupně 1 nebo 2. U žádného pacienta nebyly hlášeny případy závažnosti \geq stupně 3. U 66 z 365 pacientů (18 %) léčených přípravkem Alecensa byly po podání dávky přítomny hodnoty srdečního tepu nižší než 50 tepů za minutu (bpm). V klinické studii fáze III BO28984 byly u 15 % pacientů léčených přípravkem Alecensa po podání dávky přítomny hodnoty srdečního tepu nižší než 50 tepů za minutu oproti 20 % pacientů léčených krizotinibem. Pacienti, u nichž došlo k symptomatické bradykardii, mají být léčeni podle doporučení uvedených v bodech 4.2 a 4.4. Žádný případ bradykardie nevedl k ukončení léčby přípravkem Alecensa.

Závažná myalgie a elevace CPK

V pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) byly u pacientů léčených přípravkem Alecensa hlášeny případy myalgie (28 %) zahrnující epizody myalgie (22 %) a muskuloskeletální bolesti (7,4 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 a 2, a u tří pacientů (1,2 %) došlo k události stupně 3. Pouze u dvou pacientů (0,5 %) byla nutná úprava dávkování přípravku Alecensa z důvodu těchto nežádoucích účinků; kvůli těmto příhodám myalgie nebyla léčba přípravkem Alecensa ukončena. Elevace CPK se vyskytly u 43 % z 362 pacientů s dostupnými laboratorními hodnotami CPK v pivotních klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) s přípravkem Alecensa. Četnost výskytu elevací CPK stupně 3 byla 3,7 %. Medián do doby elevace hladiny CPK stupně 3 byl napříč klinickými studiemi (NP28761, NP28673, BO28984) 14 dnů. K úpravě dávky kvůli elevaci CPK došlo u 3,2 % pacientů; nedošlo k ukončení léčby přípravkem Alecensa z důvodu elevace CPK. Závažná myalgie nebyla hlášena v klinické studii BO28984. Elevace hladiny CPK stupně 3 byla hlášena u 2,6 % pacientů léčených přípravkem Alecensa a u 1,3 % pacientů léčených krizotinibem; medián do doby elevace hladiny CPK stupně 3 byl 27,5 dne, resp. 369 dní v pivotní klinické studii fáze III BO28984 (ALEX).

Gastrointestinální účinky

Nejčastěji hlášenými gastrointestinálními účinky byla zácpa (35 %), nevolnost (19 %), průjem (16 %) a zvracení (11 %). Jednalo se většinou o mírně nebo středně závažné příhody; příhody stupně 3 byly hlášeny v případech průjmu (0,7 %), nauzey (0,5 %) a zvracení (0,2 %). Tyto příhody nevedly k ukončení léčby přípravkem Alecensa. Medián doby do začátku zácpy, nauzey, průjmu a/nebo zvracení v klinických studiích (NP28761, NP28673, BO28984) byl 21 dnů. Po prvním měsíci léčby se četnost příhod snížila. V klinické studii fáze III BO28984 byla u jednoho pacienta (0,2 %) zařazeného v rameni s léčbou přípravkem Alecensa hlášena nauzea stupně 4 a incidence stupně 3 a 4 u nauzey, zvracení a průjmu byly 3,3 %, 3,3 % a 2,0 % v rameni s krizotinibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz; ATC kód: L01XE36.

Mechanismus účinku

Alektinib je vysoce selektivní a potentní inhibitor ALK a RET tyrosinkinázy. V preklinických studiích vedla inhibice ALK tyrosinkinázy k blokadě „downstream“ signalizační dráhy včetně STAT 3 a PI3K/AKT a k indukci smrti nádorových buněk (apoptóze).

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

ALK pozitivní nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Dosud neléčení pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Alecensa byla zkoumána v randomizované otevřené klinické studii fáze III (BO28984, ALEX) u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), kteří dosud nebyli léčeni. Před zařazením do studie bylo vyžadováno centrální testování tkáňových vzorků všech pacientů na přítomnost positivity exprese proteinu ALK pomocí Ventana anti-ALK (F5F3) imunohistochemie (IHC).

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

Stratifikačními faktory pro randomizaci byl výkonnostní stav ECOG PS (0/1oproti 2), rasa (asijská oproti neasijské) a metastázy v CNS při zahájení (ano oproti ne). Primárním cílovým parametrem studie bylo prokázání superiority přípravku Alecensa oproti krizotinibu vycházející z přežití bez progresse (PFS) na základě posouzení zkoušejícího pomocí kritérií RECIST 1.1. Demografické znaky a charakteristiky onemocnění při zahájení pro přípravek Alecensa byly střední věk 58 let (54 let u krizotinibu), 55 % byly ženy (58 % u krizotinibu), 55 % bylo neasijské rasy (54 % u krizotinibu), 61 % bez kouření v anamnéze (65 % u krizotinibu), 93 % mělo výkonnostní stav ECOG PS 0 nebo 1 (93 % u krizotinibu), 97 % mělo onemocnění stadia IV (96 % u krizotinibu), 90 % mělo adenokarcinom dle histologie (94 % u krizotinibu), 40 % s metastázami v CNS při zahájení (38 % u krizotinibu) a 17 % po ozáření (14 % u krizotinibu).

Studie splnila svůj primární cílový parametr, což představuje statisticky signifikantní zlepšení v PFS posuzovaného zkoušejícím. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS posuzovaného zkoušejícím je zobrazena na obrázku 1.

Tabulka 4 Souhrn výsledků účinnosti ze studie BO28984 (ALEX)

	Krizotinib n=151	Alecensa n=152
Medián trvání sledování (měsíce)	17,6 (rozsah 0,3 – 27,0)	18,6 (rozsah 0,5 – 29,0)
Primární parametr účinnosti PFS (INV) Počet pacientů s příhodou n (%) Medián trvání (měsíce) [95% CI] HR [95% CI] Stratifikovaná log-rank p-hodnota	102 (68 %) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41 %) NE [17,7; NE]
Sekundární parametr účinnosti PFS (IRC)* Počet pacientů s příhodou n (%) Medián trvání (měsíce) [95% CI] HR [95% CI] Stratifikovaná log-rank p-hodnota	92 (61 %) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41 %) 25,7 [19,9; NE]
Doba do progresse v CNS (IRC)*, ** Počet pacientů s příhodou n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
Specifický HR [95% CI] Stratifikovaná log-rank p-hodnota 12měsíční kumulativní incidence progresse v CNS (IRC) [95% CI]	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001 41,4 % [33,2; 49,4]	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001 9,4 % [5,4; 14,7]

	Krizotinib n=151	Alecensa n=152
ORR (INV)*, ** Počet respondérů n (%) [95% CI]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Celkové přežití* Počet pacientů s příhodou n (%) Medián trvání (měsíce) [95% CI] HR [95% CI]	40 (27 %) NE [NE; NE]	35 (23 %) NE [NE; NE]
	0,76 [0,48; 1,20]	
Délka trvání odpovědi (INV) Medián trvání (měsíce) [95% CI]	n= 114 11,1 [7,9; 13,0]	n=126 NE [NE; NE]
CNS-ORR u pacientů s měřitelnými metastázami v CNS při zahájení CNS respondéři n (%) [95% CI] CNS-CR n (%) CNS-DOR, medián trvání (měsíce) [95% CI]	n=22 11 (50 %) [28,2; 71,8] 1 (5 %) 5,5 [2,1, 17,3]	n=21 17 (81 %) [58,1; 94,6] 8 (38 %) 17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR u pacientů s měřitelnými a neměřitelnými metastázami v CNS při zahájení (IRF) CNS respondéři n (%) [95% CI] CNS-CR n (%) CNS-DOR, medián trvání (měsíce) [95% CI]	n=58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0] 5 (9 %) 3,7 [3,2, 6,8]	n=64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5] 29 (45 %) NE [17,3, NE]

*Klíčový sekundární cílový parametr hierarchického testování

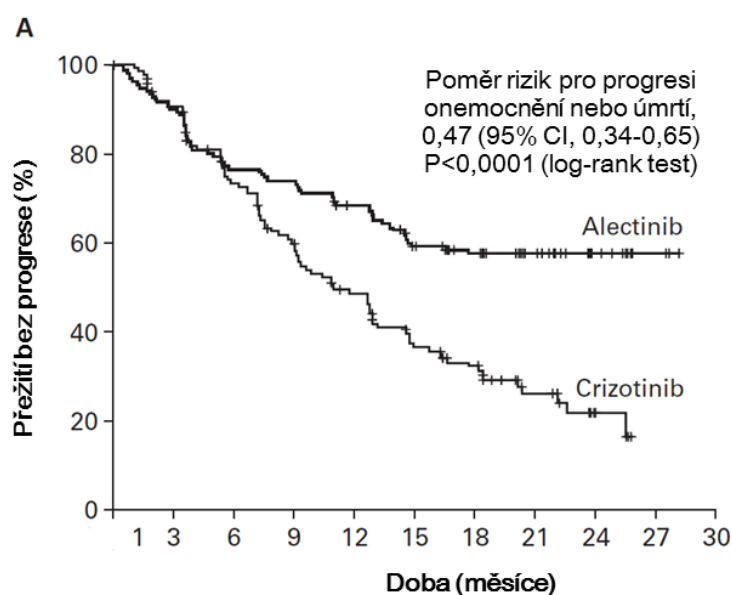
** Konkurenční analýza rizik progresu v CNS, systémové progresu a úmrtí jako konkurenční příhody

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

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; DOR = trvání odpovědi; HR = poměr rizika; INV = zkoušející; IRF = Nezávislá hodnotící komise (Independent Review Committee); NE = nelze odhadnout; ORR = výskyt objektivní odpovědi; PFS= přežití bez progresu

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

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka PFS posouzeného zkoušejícím (INV) ve studii BO28984 (ALEX)



Počet pacientů s rizikem

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

Pacienti již léčení krizotinibem

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

NP28673

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

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

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

Studie NP28761

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

Primárním cílovým parametrem bylo posoudit účinnost přípravku Alecensa podle četnosti objektivní odpovědi (ORR) na základě posouzení centrální nezávislé hodnotící komise (IRC) pomocí kritérií RECIST verze 1.1. Při nižším limitu spolehlivosti pro odhadovanou ORR nad předem specifikovaným 35% prahem by bylo dosaženo statisticky významného výsledku.

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

Tabulka 5 shrnuje hlavní výsledky studií NP28673 a NP28761 týkající se účinnosti. Tabulka 6 uvádí souhrn sdružené analýzy cílových parametrů účinnosti CNS.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ze studií NP28673 a NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dvakrát denně	NP28761 Alecensa 600 mg dvakrát denně
Medián doby sledování (měsíců)	21 (rozmezí 1 – 30)	17 (rozmezí 1 – 29)
Primární parametry účinnosti		
ORR (IRC) v populaci RE Počet pacientů s odpovědí N (%) [95% CI]	n=122 ^a 62 (50,8 %) [41,6 %; 60,0 %]	n = 67 ^b 35 (52,2 %) [39,7 %; 64,6 %]
ORR (IRC) u pacientů po předchozí chemoterapii Počet pacientů s odpovědí N (%) [95% CI]	n = 96 43 (44,8 %) [34,6 %; 55,3 %]	
Sekundární parametry účinnosti		
DOR (IRC) Počet pacientů s příhodou N (%) Medián (měsíce) [95% CI]	n = 62 36 (58,1 %) 15,2 [11,2; 24,9]	n = 35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Počet pacientů s příhodou N (%) Medián doby trvání (měsíce) [95% CI]	n = 138 98 (71,0 %) 8,9 [5,6; 12,8]	n = 87 58 (66,7 %) 8,2 [6,3; 12,6]

CI = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; NE = neodhadnutelné; ORR = výskyt objektivní odpovědi; PFS = přežití do progresie; RE = hodnotitelná odpověď

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

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

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

Tabulka 6 Souhrn sdružené analýzy primárních cílových parametrů CNS ze studií NP28673 a NP28761

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Rovnovážného stavu alektinibu je při kontinuálním podávání 600 mg dvakrát denně dosaženo během 7 dnů. Poměr akumulace u režimu podávání 600 mg dvakrát denně byl přibližně 6násobný.

Farmakokinetická analýza populace potvrzuje proporcionalitu dávky alektinibu v celém dávkovém rozmezí od 300 do 900 mg po jídle.

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

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

Distribuce

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

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

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

Biotransformace

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

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

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

Eliminace

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

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

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

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

Vliv věku, tělesné hmotnosti, rasového původu a pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

Studie karcinogenity zjišťující karcinogenní potenciál přípravku Alecensa nebyly provedeny.

Mutagenita

In vitro nebyl alektinib v Amesově testu (test reverzní mutace bakterií) mutagenní, ale navodil mírné zvýšení numerických aberací v *in vitro* cytogenetické analýze s užitím CHL buněk (buňky plic čínské křečka) s metabolickou aktivací a mikrojaderným testem v mikronukleárním testu kostní dřeně potkanů. Mechanismem navození mikrojaderných změn byla abnormální chromozomální segregace (aneugenicita), nikoli klastogenní účinek na chromozomy.

Porucha fertility

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

Teratogenita

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

Další

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Monohydrát laktosy
Hyprolosa
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát
Vápenatá sůl karmelosy

Obal tobolky

Hypromelosa
Karagenan
Chlorid draselný
Oxid titaničitý (E 171)
Kukuřičný škrob
Karnaubský vosk

Inkoust potisku

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Karnaubský vosk
Bílý šelak
Glycerol-monooleát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry:

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

Lahve:

Uchovávejte v původním obalu a lahev pevně uzavřete, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

HDPE lahev s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahujícím vysoušedlo.

Velikost balení: 240 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. února 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 1. prosince 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 4. 2020

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