

UPUTSTVO ZA LEK

Alecensa[®], 150 mg, kapsule, tvrde

alektinib

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Alecensa i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Alecensa
3. Kako se uzima lek Alecensa
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Alecensa
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Alecensa i čemu je namenjen

Lek Alecensa je lek za lečenje raka koji sadrži aktivnu supstancu alektinib.

Za šta se lek Alecensa koristi

Lek Alecensa se koristi za lečenje odraslih osoba obolelih od jedne vrste raka pluća koji se zove „nesitnoćelijski rak pluća” (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Koristi se ako je rak pluća:

- „ALK-pozitivan” - to znači da ćelije raka imaju grešku u genu koji je odgovoran za stvaranje enzima koji se zove kinaza anaplastičnog limfoma (ALK). Pogledajte odeljak „Kako lek Alecensa deluje” u nastavku.
- i uznapredovao.

Lek Alecensa Vam može biti propisan kao prva terapija za rak pluća ili ako ste prethodno bili lečeni lekom koji sadrži krizotinib.

Kako lek Alecensa deluje

Lek Alecensa blokira delovanje enzima koji se zove „ALK tirozin kinaza”. Abnormalni oblici tog enzima (zbog greške u genu koji je odgovoran za njegovo stvaranje) pomažu da se pospeši rast ćelija raka. Lek Alecensa može da uspori ili zaustavi rast raka. Takođe može da pomogne da se smanji veličina raka.

Ako imate dodatna pitanja o tome kako lek Alecensa deluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Alecensa

Lek Alecensa ne smete uzimati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na alektinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)

Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što uzmete lek Alecensa.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što uzmete lek Alecensa:

- ukoliko imate nasledni poremećaj pod nazivom „intolerancija na galaktozu”, „urođen nedostatak laktaze” ili „glukozno-galaktoznu malapsorpciju”.

Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što uzmete lek Alecensa.

Lek Alecensa može uzrokovati neželjena dejstva o kojima odmah morate obavestiti svog lekara. Ona uključuju:

- oštećenje jetre (hepatotoksičnost). Vaš lekar će Vam uraditi analize krvi pre početka lečenja, zatim svake 2 nedelje tokom prvih 3 meseca lečenja, a nakon toga malo ređe. Na taj način će proveriti da li imate probleme sa jetrom tokom lečenja lekom Alecensa. Odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo koji od sledećih simptoma: žutu prebojenost kože ili beonjača, bol na desnoj strani trbuha, tamnu mokraću, svrab kože, manji osećaj gladi nego inače, mučninu ili povraćanje, umor, pojačanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica.
- usporene otkucaje srca (bradikardiju).
- zapaljenje pluća (pneumonitis). Lek Alecensa može uzrokovati teško ili po život opasno oticanje (zapaljenje) pluća tokom lečenja. Znaci mogu biti slični onima koje uzrokuje rak pluća. Odmah obavestite svog lekara ako primetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih simptoma, uključujući otežano disanje, nedostatak vazduha, produktivan ili suvi kašalj ili groznicu.
- jak bol u mišićima, osetljivost mišića na dodir i slabost mišića (mialgiju). Vaš će Vam lekar raditi analize krvi najmanje svake 2 nedelje tokom prvog meseca i prema potrebi tokom lečenja lekom Alecensa. Odmah obavestite svog lekara ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi mišićnih tegoba, uključujući neobjašnjivi bol u mišićima ili bol u mišićima koji ne prolazi, osetljivost na dodir ili slabost.

Obratite pažnju na ove simptome dok uzimate lek Alecensa. Za više informacija videti „Neželjena dejstva” u odeljku 4.

Osetljivost na sunčevu svetlost

Nemojte se izlagati suncu tokom dužeg perioda dok uzimate lek Alecensa i još 7 dana nakon prestanka lečenja. Morate da nanosite kremu za zaštitu od sunca i balzam za usne sa zaštitnim faktorom 50 ili više, kako biste sprečili opekotine od sunca.

Deca i adolescenti

Lek Alecensa nije ispitivan kod dece i adolescenata. Nemojte davati ovaj lek deci ni adolescentima mlađim od 18 godina.

Analize i kontrole

Vaš lekar će Vam uraditi analize krvi pre početka lečenja, zatim svake 2 nedelje tokom prvih 3 meseca lečenja, a nakon toga malo ređe. Na taj način će proveriti da li imate probleme sa jetrom ili mišićima tokom lečenja lekom Alecensa.

Drugi lekovi i lek Alecensa

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste zimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta i biljne lekove. To je važno jer lek Alecensa može da utiče na način delovanja nekih drugih lekova. Isto tako neki lekovi mogu uticati na način delovanja leka Alecensa.

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate neke od sledećih lekova:

- digoksin, lek koji se koristi za lečenje srčanih tegoba
- dabigatraneteksilat, lek koji se koristi za lečenje krvnih ugrušaka
- metotreksat, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka ili za lečenje autoimunskih bolesti (npr. reumatoidnog artritisa)
- nilotinib, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka
- lapatinib, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka dojke
- mitoksantron, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka ili autoimunskih bolesti (npr. multiple skleroze)
- everolimus, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka ili sprečavanje imunološkog sistema tela da odbaci presađen bubreg, srce ili jetru
- sirolimus, lek koji se koristi za sprečavanje imunološkog sistema tela da odbaci presađen bubreg, srce ili jetru
- topotekan, lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka
- lekove koji se koriste za lečenje AIDS-a/HIV infekcije (npr. ritonavir, sakvinavir)
- lekove koji se koriste za lečenje infekcija. To uključuje lekove za lečenje gljivičnih infekcija (antimikotike kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) i lekove za lečenje nekih vrsta bakterijskih infekcija (antibiotike kao što je telitromicin)
- kantarion, biljni lek koji se koristi za lečenje depresije
- lekove koji se koriste za zaustavljanje epileptičnih napada (antiepileptike kao što su fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital)
- lekove koji se koriste za lečenje tuberkuloze (npr. rifampicin, rifabutin)
- nefazodon, lek koji se koristi za lečenje depresije

Oralni kontraceptivi

Ako se lečite lekom Alecensa dok uzimate oralne kontraceptive, on će možda smanjiti dejstvo oralnih kontraceptiva.

Uzimanje leka Alecensa sa hranom i pićima

Potreban je oprez ako pijete sok od grejpfruta ili jedete grejpfrut ili gorke pomorandže dok se lečite lekom Alecensa jer oni mogu promeniti količinu leka Alecensa u telu.

Kontracepcija, trudnoća i dojenje

Kontracepcija – informacije za žene

- Ne smete zatrudneti dok uzimate ovaj lek. Ako ste u periodu kada možete zatrudneti, morate koristiti visoko delotvornu kontracepciju tokom lečenja i još najmanje 3 meseca po završetku lečenja. Razgovarajte sa svojim lekarom o odgovarajućim metodama kontracepcije za Vas i Vašeg partnera. Ako se lečite lekom Alecensa dok uzimate oralne kontraceptive, njihovo dejstvo može biti smanjeno.

Trudnoća

- Nemojte uzimati lek Alecensa ako ste trudni, jer on može naškoditi Vašoj bebi.
- Ako zatrudnite tokom lečenja ovim lekom ili u periodu od 3 meseca nakon uzimanja poslednje doze, odmah o tome obavestite svog lekara.

Dojenje

- Nemojte dojiti dok uzimate ovaj lek. Naime, nije poznato može li lek Alecensa preći u majčino mleko i stoga bi mogao naškoditi Vašoj bebi.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Budite posebno oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete mašinama jer, dok uzimate lek Alecensa, mogu nastati problemi sa vidom ili usporeni otkucaji srca ili nizak krvni pritisak koji može dovesti do nesvestice ili vrtoglavice.

Lek Alecensa sadrži laktozu

Lek Alecensa sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je lekar rekao da ne podnosite ili da ne možete svariti pojedine šećere, obratite se lekaru pre uzimanja ovog leka.

Lek Alecensa sadrži natrijum

Preporučena dnevna doza (1200 mg) leka Alecensa sadrži 48 mg natrijuma. Uzmite to u obzir ako ste na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se uzima lek Alecensa

Uvek uzmite ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Koliko leka uzeti

- Preporučena doza je 4 kapsule (600 mg) dva puta na dan.
- To znači da ćete svakog dana uzeti ukupno 8 kapsula (1200 mg).
- Ponekad će Vam lekar možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primenu leka ili sasvim obustaviti lečenje ako se osećate loše.

Kako uzeti lek

- Lek Alecensa se uzima kroz usta. Svaku kapsulu progutajte celu. Kapsule nemojte otvarati niti rastvarati.
- Lek Alecensa morate uzimati sa hranom.

Ako povratite nakon uzimanja leka Alecensa

Ako povratite nakon uzimanja doze leka Alecensa, nemojte uzeti dodatnu dozu, nego uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme.

Ako ste uzeli više leka Alecensa nego što treba

Ako uzmete više leka Alecensa nego što bi trebalo, odmah se obratite svom lekaru ili idite u bolnicu. Ponesite pakovanje leka i ovo uputstvo sa sobom.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Alecensa

- Ako je do sledeće doze preostalo više od 6 sati, uzmite propuštenu dozu čim se setite.
- Ako je do sledeće doze preostalo manje od 6 sati, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme.
- Ne uzimajte duplu dozu da biste nadokandili propuštenu dozu.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Alecensa

Nemojte prestati sa primenom ovog leka bez prethodnog razgovora sa svojim lekarom. Važno je da uzimate lek Alecensa dva puta dnevno onoliko dugo koliko Vam ga lekar propisuje.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Kod primene ovog leka mogu se javiti sledeća neželjena dejstva.

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna.

Odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava. Lekar će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti ili potpuno obustaviti lečenje:

- žuta boja kože ili beonjača, bol na desnoj strani trbuha, tamna mokraća, svrab kože, manji osećaj gladi nego inače, mučnina ili povraćanje, umor, pojačana sklonost krvarenju ili nastanku modrica (mogući znaci problema sa jetrom).
- novi simptomi ili pogoršanje postojećih simptoma mišićnih tegoba, uključujući neobjašnjivi bol u mišićima ili bol u mišićima koja ne prolazi, osetljivost na dodir ili slabost (mogući simptomi mišićnih tegoba).
- nesvestica, vrtoglavica i nizak krvni pritisak (mogući simptomi usporenog srčanog ritma)
- novi simptomi ili pogoršanje postojećih simptoma, uključujući otežano disanje, nedostatak vazduha, produktivan ili suvi kašalj ili groznicu – ti simptomi mogu biti slični onima koje uzrokuje rak pluća (mogući simptomi upale pluća – pneumonitisa). Lek Alecensa može uzrokovati teško ili po život opasno zapaljenje pluća tokom lečenja.

Ostala neželjena dejstva

Obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ako primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava:

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- odstupanja u nalazima analiza krvi kojima se proverava postoje li problemi sa jetrom (visoke vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze i bilirubina)
- odstupanja u rezultatima analiza krvi kojim se proverava oštećenje mišića (povišene vrednosti kreatin fosfokinaze)
- možda ćete osećati umor, slabost ili nedostatak vazduha zbog smanjenog broja crvenih krvnih ćelija, poznatog pod nazivom anemija
- povraćanje – ako povratite nakon uzimanja doze leka Alecensa, nemojte uzeti dodatnu dozu, nego uzmite sledeću dozu u uobičajeno vreme
- zatvor
- proliv
- mučnina
- osip
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tečnosti u telu (edem)
- povećanje telesne mase.

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- odstupanja u nalazima analiza krvi kojima se proverava bubrežna funkcija (visok nivo kreatinina)
- zamagljen vid, gubitak vida, crne tačkice ili bele mrlje u vidnom polju i duple slike (tegober sa očima)
- odstupanja u nalazima analiza krvi kojima se utvrđuju bolest jetre ili koštani poremećaji (visoke vrednosti alkalne fosfataze).
- zapaljenje sluzokože usne duplje
- osetljivost na sunčevu svetlost – nemojte se izlagati suncu tokom dužih razdoblja dok uzimate lek Alecensa i još 7 dana nakon prestanka lečenja. Morate da nanosite kremu za zaštitu od sunca i balzam za usne sa zaštitnim faktorom 50 ili više, kako biste sprečili opekotine od sunca.
- promene u čulu ukusa
- brz gubitak funkcije bubrega (probelmi sa bubrezima).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Alecensa

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Alecensa posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Alecensa

Aktivna supstanca je alektinib.

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg alektiniba u obliku alektinib-hidrohlorida.

- Pomoćne supstance:
 - Sadržaj kapsule: laktoza monohidrat (videti „Lek Alecensa sadrži laktozu” u odeljku 2), hidroksipropilceluloza, natrijum-laurilsulfat (videti „Alecensa sadrži natrijum” u odeljku 2), magnezijum-stearat i karmeloza-kalcijum.
 - Sastav kapsule (*telo/kapa*): hipromeloza, karagenan, kalijum-hlorid, titan-dioksid (E171), skrob, kukuruzni i karnauba vosak
 - *Mastilo za štampu*: gvožđe(III)-oksid, crveni (E172), gvožđe(III)-oksid, žuti (E172), FD&C Blue No. 2 aluminum lake (E132), karnauba vosak, šelak, beli i glicerilmonooleat.

Kako izgleda lek Alecensa i sadržaj pakovanja

Kapsula, tvrda.

Bela tvrda kapsula dužine 19,2 mm, sa oznakom „ALE” utisnutom crnim mastilom na kapici kapsule i oznakom „150 mg” utisnutom crnim mastilom na telu kapsule.

Aluminijum/aluminijumski blister (PA/Alu/PVC/Alu) koji sadrži 8 tvrdih kapsula.

Veličina pakovanja: 224 tvrde kapsule (4 kutije sa po 56 kapsula).

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ROCHE D.O.O. BEOGRAD

Milutina Milankovića 11a, Beograd

Proizvođač:

ROCHE S.P.A.

Via Morelli 2, Segrate, Milano, Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-03272-17-001 od 17.04.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Alecensa je kao monoterapija indikovao kao prva linija terapije za lečenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Lek Alecensa je kao monoterapija indikovao za lečenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (ALK), koji su prethodno bili lečeni krizotinibom.

Doziranje i način primene

Lečenje lekom Alecensa treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antikancerskih lekova.

Za odabir pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om neophodan je validiran test na ALK. Pre započinjanja terapije lekom Alecensa potrebno je utvrditi ALK-pozitivan status NSCLC-a.

Doziranje

Preporučena doza leka Alecensa je 600 mg (četiri kapsule od 150 mg) dva puta dnevno sa hranom (ukupna dnevna doza je 1200 mg).

Trajanje lečenja

Lečenje lekom Alecensa treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odložene ili propuštene doze

Ukoliko se propusti planirana doza, lek se može uzeti pre sledeće doze, osim ako je do sledeće doze preostalo manje od 6 sati. Pacijenti ne smeju uzeti dve doze odjednom kako bi nadoknadili propuštenu dozu. U slučaju povraćanja nakon uzimanja leka Alecensa sledeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Prilagođavanje doze

Zbrinjavanje neželjenih događaja može zahtevati smanjenje doze, privremeni prekid ili obustavu lečenja lekom Alecensa. Dozu leka Alecensa treba smanjivati postepeno u koracima od po 150 mg dvaput na dan u skladu sa podnošljivošću leka. Lečenje lekom Alecensa treba obustaviti u slučaju nepodnošljivosti doze od 300 mg dva puta dnevno.

Preporuke za prilagođavanje doze navedene su u Tabelama 1 i 2 u nastavku.

Tabela 1 Raspored smanjivanja doze

Raspored smanjivanja doze	Nivo doze
Početna doza	600 mg dvaput na dan
Prvo smanjenje doze	450 mg dvaput na dan
Drugo smanjenje doze	300 mg dvaput na dan

Tabela 2 Preporuke za prilagođavanje doze kod specifičnih neželjenih reakcija na lek (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva)

Stepen prema CTCAE kriterijumima	Lečenje lekom Alecensa
IBP/pneumonitis bilo kog gradusa	Odmah prekinuti primenu i trajno obustaviti lečenje lekom Alecensa ako se ne identifikuju drugi mogući uzroci IBP-a/pneumonitisa.
Povišene vrednosti ALT-a ili AST-a gradusa ≥ 3 (>5 puta veće od GGN-a) uz ukupni bilirubin ≤ 2 puta veći od GGN-a	Privremeno odložiti primenu leka do oporavka na početnu vrednost ili gradus ≤ 1 (≤ 3 puta veća od GGN-a), a zatim nastaviti lečenje smanjenom dozom (videti Tabelu 1).
Povišene vrednosti ALT-a ili AST-a gradusa ≥ 2 (> 3 puta veće od GGN-a) uz porast vrednosti ukupnog bilirubina na > 2 puta iznad GGN-a, bez holestaze ili hemolize	Trajno obustaviti lečenje lekom Alecensa.
Bradikardija ^a gradusa 2 ili 3 (simptomatska, može biti teška i medicinski značajna, indikovana je medicinska intervencija)	Privremeno odložiti primenu leka dok se bradikardija ne ublaži do gradusa ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili dok srčana frekvencija ne bude ≥ 60 otkucaja u minuti. Proveriti istovremenu primenu lekova za koje se zna da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzivne lekove. Ako se utvrdi da je bradikardiji doprineo neki od istovremeno primenjivanih lekova i ako se njegova primena ukine ili se prilagodi doza, nastaviti lečenje dotadašnjom dozom nakon što se

Stepen prema CTCAE kriterijumima	Lečenje lekom Alecensa
	<p>bradikardija ublaži do gradusa ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili srčani ritam bude ≥ 60 otkucaja u minuti.</p> <p>Ako se utvrdi da bradikardiji nije doprineo nijedan od istovremeno primenjivanih lekova ili ako se ne ukine ili ne prilagodi doza istovremeno primenjivanih lekova koji su doprineli bradikardiji, nastaviti lečenje smanjenom dozom (videti Tabelu 1) nakon što se bradikardija ublaži do gradusa ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili srčani ritam bude ≥ 60 otkucaja u minuti.</p>
Bradikardija ^a gradusa 4 (Životno ugrožavajuće posledice, indikovana je hitna intervencija)	<p>Trajno obustaviti lečenje ako se utvrdi da bradikardiji nije doprineo nijedan od istovremeno primenjivanih lekova.</p> <p>Ako se utvrdi da je bradikardiji doprineo neki od istovremeno primenjivanih lekova i ako se njegova primena ukine ili prilagodi doza, nastaviti lečenje smanjenom dozom (videti Tabelu 1) nakon što se bradikardija ublaži do gradusa ≤ 1 (asimptomatska bradikardija) ili srčani ritam bude ≥ 60 otkucaja u minuti, uz često praćenje u skladu sa kliničkom indikacijom.</p> <p>U slučaju ponovnog javljanja, trajno obustaviti lečenje.</p>
Povišene vrednosti CPK-a >5 puta iznad GGN-a	Privremeno odložiti primenu leka do oporavka na početnu vrednost ili vrednost $\leq 2,5$ puta veću od GGN-a, a zatim nastaviti lečenje istom dozom.
Povišene vrednosti CPK-a >10 puta veće od GGN-a ili ponovna pojava povišenja vrednosti CPK-a > 5 puta veće od GGN-a	Privremeno odložiti primenu leka do oporavka na početnu vrednost ili vrednost $\leq 2,5$ puta veću od GGN-a, zatim nastaviti lečenje smanjenom dozom u skladu sa Tabelom 1.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; CPK = kreatin fosfokinaza; CTCAE (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) = Zajednički terminološki kriterijum za neželjene događaje nacionalnog instituta za rak; IBP = intersticijalna bolest pluća; GGN = gornja granica normale

^a Srčana frekvencija manja od 60 otkucaja u minuti.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Lek Alecensa nije ispitivan kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se primena leka Alecensa ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem jetre (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Lek Alecensa nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Međutim, budući da je izlučivanje alektiniba putem bubrega zanemarljivo, nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti leka Alecensa kod pacijenata starijih od 65 godina ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod starijih pacijenata (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*). Nema dostupnih podataka o primeni leka kod pacijenata starijih od 80 godina.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Alecensa kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Ekstremna telesna masa (>130 kg)

Iako farmakokinetičke simulacije za lek Alecensa ne ukazuju na nisku izloženost kod pacijenata sa ekstremno velikom telesnom masom (tj. >130 kg), alektinib se opsežno raspodeljuje, a u klinička ispitivanja alektiniba su bili uključeni pacijenti telesne mase od 36,9 do 123 kg. Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenata telesne mase iznad 130 kg.

Način primene

Lek Alecensa se primenjuje peroralno. Tvrde kapsule treba progutati cele, ne smeju se otvarati niti rastvarati. Moraju se uzimati sa hranom (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Kontraindikacije

Preosetljivost na alektinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Intersticijalna bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima leka Alecensa prijavljeni su slučajevi IBP-a/pneumonitisa (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Pacijente je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave pulmonarnih simptoma koji ukazuju na pneumonitis. Primenu leka Alecensa treba odmah prekinuti kod pacijenata kojima se dijagnostikuje IBP/pneumonitis i trajno obustaviti ako se ne identifikuju drugi mogući uzroci IBP-a/pneumonitisa (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata koji su učestvovali u pivotalnim kliničkim ispitivanjima leka Alecensa zabeležene su povišene vrednosti transaminaza (ALT i AST) više od 5 puta iznad GGN-a, kao i povišene vrednosti bilirubina više od 3 puta iznad GGN-a (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Većina tih događaja nastupila je tokom prvih 3 meseca lečenja. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima leka Alecensa, prijavljeno je da su tri pacijenta sa povišenim vrednostima AST-a/ALT-a gradusa 3-4 imala oštećenje jetre indukovano delovanjem leka. Istovremeno povišene vrednosti ALT-a ili AST-a 3 ili više puta iznad GGN-a i vrednost ukupnog bilirubina 2 ili više puta iznad GGN-a, uz normalne vrednosti alkalne fosfataze, zabeležene su kod jednog pacijenta u kliničkim ispitivanjima leka Alecensa.

Funkciju jetre, uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin, treba proceniti na početku lečenja i pratiti svake 2 nedelje tokom prvih 3 meseca lečenja. Nakon toga, navedene parametre treba pratiti periodično, jer neželjeni

dogadjaji mogu nastupiti i nakon 3 meseca. Procenu funkcije jetre potrebno je sprovoditi i češće kod pacijenata koji razvijaju povišene vrednosti transaminaza i bilirubina. U zavisnosti od težine neželjenih reakcija na lek, potrebno je odložiti primenu leka Alecensa i zatim nastaviti lečenje smanjenom dozom ili trajno obustaviti lečenje na način opisan u Tabeli 2 (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Teška mialgija i povišene vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK)

U pivotalnim ispitivanjima leka Alecensa, prijavljivani su slučajevi mialgije ili mišićno-koštanog bola, uključujući i događaje gradusa 3 (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

U pivotalnim ispitivanjima leka Alecensa zabeležene su povišene vrednosti CPK-a, uključujući i događaje gradusa 3 (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Medijana vremena do povišenja vrednosti CPK-a gradusa 3 iznosila je 14 dana u kliničkim studijama (NP28761, NP28673, BO28984).

Pacijente treba uputiti da prijave bilo kakav neobjašnjiv bol u mišićima, osetljivost mišića na dodir ili mišićnu slabost. Vrednosti CPK-a treba pratiti svake dve nedelje tokom prvog meseca lečenja, a zatim u skladu sa kliničkim indikacijama kod pacijenata koji prijave simptome. Na osnovu vrednosti CPK-a, potrebno je privremeno odložiti primenu leka Alecensa, a zatim nastaviti lečenje istom ili smanjenom dozom (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Bradikardija

Kod lečenja lekom Alecensa može nastupiti simptomatska bradikardija (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Potrebno je kontrolisati srčanu frekvenciju i krvni pritisak u skladu sa kliničkim indikacijama. U slučaju asimptomatske bradikardije, nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Ako kod pacijenata nastupi simptomatska bradikardija ili nastupe po život opasni neželjeni događaji, potrebno je proceniti istovremeno primenjivane lekove za koje se zna da uzrokuju bradikardiju, kao i antihipertenzivne lekove, i prilagoditi lečenje lekom Alecensa na način opisan u Tabeli 2 (videti odeljak *Doziranje i način primene* i delove „Supstrati P-gp-a” i „Supstrati BCRP-a” u odeljku *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Fotosenzitivnost

Kod primene leka Alecensa prijavljena je fotosenzitivnost (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Pacijentima treba savetovati da izbegavaju dugotrajno izlaganje suncu tokom lečenja lekom Alecensa i još najmanje 7 dana po završetku lečenja. Pacijentima treba savetovati i da koriste kreme koje štite od širokog spektra ultraljubičastih zraka (UVA/UVB) i balzam za usne (sa zaštitnim faktorom ≥ 50), kako bi se zaštitili od mogućih opekotina.

Žene u reproduktivnom periodu

Lek Alecensa može da uzrokuje oštećenje ploda kada se primenjuje kod trudnica. Pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje se leče lekom Alecensa moraju da koriste efektivne metode kontracepcije tokom lečenja i najmanje tri meseca nakon terapije (videti odeljke *Plodnost, trudnoća i dojenje* i *Pretklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Intolerancija na laktozu

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukoznom-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Sadržaj natrijuma

Preporučena dnevna doza (1200 mg) leka Alecensa sadrži 2,1 mmol (ili 48 mg) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na alektinib

Prema podacima *in vitro*, metabolizam i alektiniba i njegovog glavnog aktivnog metabolita M4 posredovan je primarno enzimom CYP3A4; CYP3A učestvuje sa 40% – 50% ukupnog metabolizma u jetri. M4 je pokazao sličnu potentnost i aktivnost u odnosu na ALK *in vitro*.

Induktori CYP3A

Istovremena primena višestrukih oralnih doza rifampicina, snažnog induktora CYP3A, od 600 mg jednom dnevno sa jednokratnom oralnom dozom alektiniba od 600 mg smanjila je C_{max} i PIK_{inf} alektiniba za 51% odnosno 73% i povećala C_{max} i PIK_{inf} metabolita M4 2,20 odnosno 1,79 puta. Uticaj na kombinovanu izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4 bio je mali, uz smanjenje C_{max} i PIK_{inf} za 4% odnosno 18%. S obzirom na uticaje na kombinovanu izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4, nije potrebno prilagođavati dozu kada se Alecensa primenjuje istovremeno sa induktorima CYP3A. Preporučuje se odgovarajući nadzor pacijenata koji istovremeno uzimaju snažne induktore CYP3A (uključujući, između ostalih, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i kantarion (*Hypericum perforatum*)).

Inhibitori CYP3A

Istovremena primena višestrukih oralnih doza posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, od 400 mg dva puta dnevno sa jednokratnom oralnom dozom alektiniba od 300 mg povećala je izloženost alektinibu: C_{max} 1,18 puta, a PIK_{inf} 1,75 puta i smanjila C_{max} i PIK_{inf} metabolita M4 za 71% odnosno 25%. Uticaj na kombinovanu izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4 bio je mali, uz smanjenje C_{max} za 7%, i povećanje PIK_{inf} 1,36 puta. S obzirom na uticaje na kombinovanu izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4, nije potrebno prilagođavati dozu kada se lek Alecensa primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A. Preporučuje se odgovarajući nadzor pacijenata koji istovremeno uzimaju snažne inhibitore CYP3A (uključujući, između ostalih, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, grejpfrut ili gorke pomorandže).

Lekovi koji povećavaju pH želuca

Višestruke doze esomeprazola, inhibitora protonske pumpe, od 40 mg jednom dnevno nisu pokazale klinički značajan uticaj na kombinovanu izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kada se lek Alecensa primenjuje istovremeno sa inhibitorima protonske pumpe ili drugim lekovima koji povećavaju pH želuca (npr. antagonistima H2 receptora ili antacidima).

Uticaj transportera na dispoziciju alektiniba

M4 je supstrat P-glikoproteina (P-gp). Budući da alektinib inhibira P-gp, ne očekuje se da će istovremena primena sa inhibitorima P-gp-a značajno uticati na izloženost metabolitu M4.

Uticaji alektiniba na druge lekove

Supstrati P-gp-a

In vitro, alektinib i njegov glavni aktivni metabolit M4 inhibiraju efleksni transporter P-glikoprotein (P-gp). Stoga bi alektinib i M4 mogli povećati koncentracije istovremeno primenjenih supstrata P-gp-a u plazmi. Kada se lek Alecensa primenjuje istovremeno sa supstratima P-gp-a (npr. digoksinom, dabigatraneteksilatom, topotekanom, sirolimusom, everolimusom, nilotinibom i lapatinibom), preporučuje se odgovarajući nadzor.

Supstrati BCRP-a

In vitro, alektinib i M4 inhibiraju efleksni transporter po imenu rezistentni protein raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Stoga bi alektinib i M4 mogli povećati koncentracije istovremeno primenjenih supstrata BCRP-a u plazmi. Kada se lek Alecensa primenjuje istovremeno sa supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, mitoksantronom, topotekanom i lapatinibom), preporučuje se odgovarajući nadzor.

Supstrati CYP enzima

In vitro, alektinib i M4 pokazuju slabu inhibiciju CYP3A4 u zavisnosti od vremena, dok alektinib u kliničkim koncentracijama pokazuje slab potencijal za indukciju CYP3A4 i CYP2B6.

Višestruke doze alektiniba od 600 mg ne utiču na izloženost midazolama (2 mg), osetljivog supstrata CYP3A. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu istovremeno primenjenih supstrata CYP3A.

Ne može se potpuno isključiti rizik od indukcije CYP2B6 i enzima regulisanih PXR-om osim CYP3A4. Efekat istovremeno primenjenih oralnih kontraceptiva može biti smanjen.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Ženama u reproduktivnom periodu mora se savetovati da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Alecensa. Pacijentkinje u reproduktivnom periodu koje se leče lekom Alecensa moraju da koriste visoko efektivne metode kontracepcije tokom lečenja i još najmanje 3 meseca nakon poslednje doze leka Alecensa.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni leka Alecensa kod trudnica ograničeni. Na osnovu mehanizma dejstva, lek Alecensa može da uzrokuje oštećenje ploda kada se primenjuje na trudnicama. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Pacijentkinje koje zatrudne tokom lečenja lekom Alecensa ili u periodu od 3 meseca nakon poslednje doze leka Alecensa moraju se obratiti svom lekaru i moraju biti upozorene na moguće štetne posledice po plod.

Dojenje

Nije poznato da li se alektinib i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Majkama treba savetovati da ne doje tokom lečenja lekom Alecensa

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procenio uticaj leka Alecensa na plodnost. U ispitivanjima opšte toksičnosti nisu primećeni štetni uticaji na reproduktivne organe mužjaka i ženki (videti odeljak *Preklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Alecensa ispoljava mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Potreban je oprez pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama pošto pacijenti mogu dobiti simptomatsku bradikardiju (npr. sinkopu, nesvesticu, hipotenziju) ili poremećaje vida tokom lečenja lekom Alecensa (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci dati u ovom odeljku dobijeni su tokom izloženosti leku Alecensa kod 405 pacijenata sa ALK-pozitivnim nestinoćelijskim karcinomom pluća (NSCLC) koji su učestvovali u jednom randomizovanom kliničkom ispitivanju faze III ((BO28984) i u dva klinička ispitivanja faze II sa po jednom grupom pacijenata (NP28761, NP28673). Ovi pacijenti su lečeni preporučenom dozom leka od 600 mg dva puta dnevno.

U kliničkim ispitivanjima faze II (NP28761, NP28673; N=253) medijana trajanja izloženosti leku Alecensa iznosila je 11 meseci. U ispitivanju BO28984 (ALEX; N=152) medijana trajanja izloženosti leku Alecensa iznosila je 17,9 meseci, dok je medijana trajanja izloženosti krizotinibu iznosila 10,7 meseci.

Najčešće neželjene reakcije na lek ($\geq 20\%$) bile su konstipacija (35%), edem (30%, uključujući periferni edem, edem, generalizovani edem, edem očnog kapka, periorbitalni edem, edem lica i lokalizovani edem), i mialgija (28%, uključujući mialgiju i mišićno-koštani bol).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija na lek

U Tabeli 3 prikazane su neželjene reakcije na lek koje su se javile kod pacijenata lečenih lekom Alecensa u dva klinička ispitivanja faze II (NP28761, NP28673), u jednom kliničkom ispitivanju faze III (BO28984; ALEX) i nakon stavljanja leka u promet.

Neželjene reakcije navedene u Tabeli 3 prikazane su prema klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti definisanim na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$). Unutar svake klase sistema organa, neželjena dejstva prikazana su po opadajućoj učestalosti.

U Tabeli 3 prikazane su neželjene reakcije na lek koje su se javile kod pacijenata lečenih lekom Alecensa u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) i nakon stavljanja leka u promet.

Klasa sistema organa Neželjene reakcije (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Svi gradusi (%)	Kategorija učestalosti (svi gradusi)	Gradus 3-4* (%)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Anemija ¹⁾	17	Veoma često	3,0
Poremećaji nervnog sistema			
Disgeuzija ²⁾	5,2	Često	0,2
Poremećaji oka			
Poremećaji vida ³⁾	8,6	Često	0
Kardiološki poremećaji			
Bradikardija ⁴⁾	8,9	Često	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Intersticijalna bolest pluća / pneumonitis	0,7	Povremeno	0,2
Gastrointestinalni poremećaji			
Konstipacija	35	Veoma često	0
Mučnina	19	Veoma često	0,5
Dijareja	16	Veoma često	0,7
Povraćanje	11	Veoma često	0,2
Stomatitis ⁵⁾	3,0	Često	0
Hepatobilijarni poremećaji			
Povišena vrednost bilirubina ⁶⁾	18	Veoma često	3,2
Povišena vrednost AST-a	15	Veoma često	3,7
Povišena vrednost ALT-a	14	Veoma često	3,7
Povišena vrednost alkalne fosfataze**	6,2	Često	0,2
Oštećenje jetre indukovano delovanjem leka ⁷⁾	0,7	Povremeno	0,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip ⁸⁾	18	Veoma često	0,5
Fotosenzitivnost	9,1	Često	0,2
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Mialgija ⁹⁾	28	Veoma često	0,7
Povišene vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi	10	Veoma često	3,2
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Povišena vrednost kreatinina u krvi	7,2	Često	0,7*

Akutno oštećenje bubrega	1,0	Često	1,0*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Edem ¹⁰⁾	30	Veoma često	0,7
Ispitivanja			
Povećanje telesne mase	12	Veoma često	0,7

* Uključujući jedan neželjeni događaj gradusa 5.

** Povišena vrednost alkalne fosfataze prijavljena je nakon stavljanja leka u prometi u pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze II i faze III.

¹⁾ uključuje slučajeve anemije i smanjene vrednosti hemoglobina

²⁾ uključuje slučajeve disgeuzije i hipogeuzije

³⁾ uključuje slučajeve zamagljenog vida, oštećenja vida, zamućenja u vidnom polju, smanjene oštrine vida, astenopije i diplopije

⁴⁾ uključuje slučajeve bradikardije i sinusne bradikardije

⁵⁾ uključuje slučajeve stomatitisa i pojave čireva u usnoj duplji

⁶⁾ uključuje slučajeve povišenih vrednosti bilirubina u krvi, hiperbilirubinemije i povišenih vrednosti konjugovanog bilirubina

⁷⁾ uključuje dva pacijenta sa prijavljenim oštećenjem jetre indukovano delovanjem leka po MedDRA kriterijumima, kao i jednog pacijenta sa prijavljenim povišenim vrednostima AST-a i ALT-a gradusa 4. koji je imao dokumentovano oštećenje jetre indukovano delovanjem leka, potvrđeno biopsijom jetre

⁸⁾ uključuje slučajeve osipa, makulo-papularnog osipa, akneiformnog dermatitisa, eritema, generaliziranog osipa, papularnog osipa, pruritičkog osipa, makularnog osipa i ekfolijativnog osipa

⁹⁾ uključuje slučajeve mialgije i mišićno-koštanog bola

¹⁰⁾ uključuje slučajeve perifernog edema, edema, generalizovanog edema, edema očnih kapaka, periorbitalnog edema, edema lica i lokalizovanog edema

Opis odabranih neželjenih reakcija

Bezbednosni profil leka Alecensa je bio konzistentan kroz pivotalna klinička ispitivanja faze III BO28984 (ALEX) faze II (NP28761, NP28673).

Intersticijalna bolest pluća (IBP) / pneumonitis

Kod pacijenata lečenih lekom Alecensa zabeležen je težak IBP/pneumonitis. U kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984), 1 od 405 pacijenta lečenih lekom Alecensa (0,2%) imao je IBP 3. gradusa. Ta je pojava dovela do prekida lečenja lekom Alecensa. U kliničkom ispitivanju faze III BO28984, IBP/pneumonitis gradusa 3 ili 4 nije primećen kod pacijenata koji su primali lek Alecensa, za razliku od 2% pacijenata koji su primali krizotinib. Nije zabeležen nijedan slučaj IBP-a sa smrtnim ishodom ni u jednom kliničkom ispitivanju. Pacijente je potrebno nadzirati zbog moguće pojave pulmonarnih simptoma koji ukazuju na pneumonitis (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984), dva pacijenta sa povišenim vrednostima AST-a/ALT-a gradusa 3-4 imala su dokumentovano oštećenje jetre indukovano delovanjem leka, potvrđeno biopsijom jetre. Dodatno, jedan pacijent je imao oštećenje jetre gradusa 4 indukovano delovanjem leka. U dva slučaja došlo je do prekida lečenja lekom Alecensa. Kod pacijenata lečenih lekom Alecensa u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984) kao neželjene reakcije prijavljeni su povišeni nivoi AST-a i ALT-a (15% odnosno 14%). Većina tih događaja bila je gradusa 1 i 2, dok su događaji gradusa ≥ 3 prijavljeni kod 3,7% odnosno 3,7% pacijenata. Ti događaji su se uglavnom javljali tokom prvih 3 meseca lečenja, obično su bili prolazne prirode te su se povlačili nakon privremenog prekida lečenja lekom Alecensa (prijavljeno u 1,5% odnosno 3,0% pacijenata) ili smanjenja doze (2,2% odnosno 1,2%). Povišene vrednosti AST-a i ALT-a dovele su do prekida lečenja lekom Alecensa kod 1,2% odnosno 1,5% pacijenata. Povišene vrednosti ALT ili AST gradusa 3 ili 4 primećene su kod 5% pacijenata koji su primali lek Alecensa u poređenju sa 15% i 11% pacijenata koji su primali lek krizotinib u kliničkom ispitivanju faze III BO28984.

Povišene vrednosti bilirubina su kao neželjena reakcija prijavljene kod 18% pacijenata lečenih lekom Alecensa u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP2867, BO28984). Većina događaja bila je gradusa 1 i 2; a

dogadjaji gradusa 3 prijavljeni su kod 3,2% pacijenata. Ti su se događaji uglavnom javljali tokom prva 3 meseca lečenja, obično su bili prolazne prirode i većina se povukla nakon prilagođavanja doze. Kod 5,2% pacijenata povišene vrednosti bilirubina dovele su do prilagođavanja doze a kod 1,5% pacijenata povišene vrednosti bilirubina su dovele do prekida lečenja lekom Alecensa. U kliničkom ispitivanju faze III BO28984 povišene vrednosti bilirubina gradusa 3 ili 4 javile su se kod 3,3% pacijenata u grupi koja je primala lek Alecensa, a nisu primećene u grupi pacijenata koji su primali krizotinib.

Istovremeno povišene vrednosti ALT-a ili AST-a tri ili više puta iznad GGN-a i vrednost ukupnog bilirubina dva ili više puta iznad GGN-a, uz normalne vrednosti alkalne fosfataze, zabeležene su kod jednog pacijenta (0,2%) lečenog u kliničkim ispitivanjima leka Alecensa.

Potrebno je pratiti funkciju jetre pacijenata, uključujući ALT, AST i ukupni bilirubin, kako je opisano u odeljku *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*, i treba ih zbrinuti na način preporučen u odeljku *Doziranje i način primene*.

Bradikardija

Kod pacijenata lečenih lekom Alecensa u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984) prijavljeni su slučajevi bradikardije (8,9%) gradusa 1 ili 2. Nijedan pacijent nije imao događaj gradusa ≥ 3 . Kod 66 od 365 pacijenta (18%) lečenih lekom Alecensa vrednosti srčane frekvencije nakon primene doze bile su ispod 50 otkucaja u minuti. U kliničkom ispitivanju faze III BO28984, 15% pacijenata koji su lečeni lekom Alecensa imalo je srčanu frekvenciju nakon primene doze leka ispod 50 otkucaja u minuti u poređenju sa 20% pacijenata koji su primali krizotinib. Pacijente koji razviju simptomatsku bradikardiju treba zbrinuti u skladu sa preporukama u odeljcima *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*. Ni u jednom slučaju bradikardija nije dovela do prekida lečenja lekom Alecensa.

Teška mialgija i povišene vrednosti CPK-a

Kod pacijenata lečenih lekom Alecensa u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984) prijavljeni su slučajevi mialgije (28%), uključujući događaje mialgije (22%) i mišićno-koštanog bola (7,4%). Većina događaja bila je gradusa 1 ili 2, a tri pacijenta (0,7%) imala su događaj gradusa 3. Dozu leka Alecensa je zbog navedenih štetnih događaja bilo potrebno prilagoditi kod samo dva pacijenta (0,5%). Lečenje lekom Alecensa nije prekinuto zbog tih događaja mialgije. Povišenja vrednosti CPK-a nastupila su kod 43% od 362 pacijenta za koje su bili dostupni laboratorijski podaci o vrednostima CPK-a u kliničkim ispitivanjima leka Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984). Incidencija povišenih vrednosti CPK-a gradusa 3 iznosila je 3,7%. Medijana vremena do povišenja vrednosti CPK-a na gradus 3 iznosila je 14 dana u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984). Prilagođavanja doze zbog povišenih vrednosti CPK-a sprovedena su kod 3,2% pacijenata; nije došlo do prekida lečenja lekom Alecensa zbog povišenja vrednosti CPK-a. U kliničkom ispitivanju BO28984 nije bila prijavljena teška mialgija. Povišenja vrednosti CPK gradusa 3 su prijavljene kod 2,6% pacijenata koji su lečeni lekom Alecensa i 1,3% pacijenata koji su primali krizotinib; medijana vremena do povišenja vrednosti CPK-a na gradus 3 bila je 27,5 dana odnosno 369 dana, u pivotalnom kliničkom ispitivanju faze III BO28984 (ALEX).

Uticaji na gastrointestinalni trakt

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u gastrointestinalnom traktu bile su konstipacija (35%), mučnina (19%), dijareja (16%) i povraćanje (11%). Većina tih događaja bila je blage ili umerene težine; događaji gradusa 3 prijavljeni su za dijareju (0,7%), mučninu (0,5%) i povraćanje (0,2%). Ti događaji nisu doveli do prekida lečenja lekom Alecensa. Medijana vremena do nastupa konstipacije, mučnine, proliva i/ili povraćanja u kliničkim ispitivanjima (NP28761, NP28673, BO28984) iznosila je 21 dan. Učestalost tih događaja smanjila se nakon prvog meseca lečenja. U kliničkom ispitivanju faze III BO28984, u grupi pacijenata koji su primali lek Alecensa, kod jednog pacijenta (0,2%) javila se mučnina gradusa 4, dok je u grupi pacijenata koji su primali krizotinib, incidenca mučnine, povraćanja i dijareje bila 3,3%, 3,3% odnosno 2,0%.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Pacijente kod kojih dođe do preoziranja treba pažljivo nadzirati i uvesti opštu suportivnu negu. Nema specifičnog antidota za preoziranje lekom Alecensa.

Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Laktoza, monohidrat
Hidroksipropilceluloza
Natrijum-laurilsulfat
Magnezijum-stearat
Karmeloza-kalcijum

Sastav kapsule (telo/kapa)

Hipromeloza
Karagenan
Kalijum-hlorid
Titan-dioksid (E171)
Skrob, kukuruzni
Karnauba vosak

Mastilo za štampu

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
FD&C Blue No. 2 aluminum lake (E132)
Karnauba vosak
Šelak, beli
Glicerilmonooleat

Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

Rok upotrebe

3 godine

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Priroda i sadržaj pakovanja

Aluminijum/aluminijumski blister (PA/Alu/PVC/Alu) koji sadrži 8 tvrdih kapsula.
Veličina pakovanja: 224 tvrde kapsule (4 kutije sa po 56 kapsula).

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.