

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Alecensa[®], 150 mg, kapsule, tvrde

INN: alektinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 33,7 mg laktoze (u obliku monohidrata) i 6 mg natrijuma (u obliku natrijum laurilsulfata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Alecensa treba započeti i sprovesti 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 4.4 i 4.8)

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

Stepen prema CTCAE kriterijumima	Lečenje lekome Alecensa
	<p>istovremeno primenjivanih lekova i ako se njegova primena ukine ili se prilagodi doza, nastaviti lečenje dotadašnjom dozom nakon što se 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 5.2).

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 5.2).

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 5.2). 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 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na alektinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. 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 4.8). 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 4.2).

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 4.8). Većina tih događaja nastupila je tokom prva 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 događaji 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 4.2).

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 4.8).

U pivotalnim ispitivanjima leka Alecensa zabeležene su povišene vrednosti CPK-a, uključujući i događaje gradusa 3 (videti odeljak 4.8). 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 4.2).

Bradikardija

Kod lečenja lekom Alecensa može nastupiti simptomatska bradikardija (videti odeljak 4.8). Potrebno je kontrolisati srčanu frekvenciju i krvni pritisak u skladu sa kliničkim indikacijama. U slučaju asimptomatske bradikardije, nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 4.2). 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 4.2 i delove „Supstrati P-gp-a” i „Supstrati BCRP-a” u odeljku 4.5).

Fotosenzitivnost

Kod primene leka Alecensa prijavljena je fotosenzitivnost (videti odeljak 4.8). 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 4.6 i 5.3).

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.

4.5. 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 kantaron (*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, itraconazol, 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 efluksni 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 efluksni 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.

4.6. 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 5.3).

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 5.3).

4.7. 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 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci dati u ovom odeljku dobijeni su tokom izloženosti leku Alecensa kod 405 pacijenata sa ALK-pozitivnim nestinočelijskim 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 4.2 i 4.4).

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 kizotinib 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 događaji gradusa 3 prijavljeni su kod 3,2% pacijenata. Ti su se događaji uglavnom javljali tokom prvih 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 4.4, i treba ih zbrinuti na način preporučen u odeljku 4.2.

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 4.2 i 4.4. 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. Povišenje 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

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitor protein kinaze

ATC šifra: L01XE36

Mehanizam dejstva

Alektinib je visokoselektivan i snažan inhibitor ALK i RET tirozin kinaza. U pretkliničkim ispitivanjima inhibicija aktivnosti ALK tirozin kinaze je dovela do blokade puteva nishodne signalizacije, uključujući STAT 3 i PI3K/AKT, i indukcije smrti (apoptoze) tumorskih ćelija.

Alektinib je *in vitro* i *in vivo* pokazao aktivnost protiv mutiranih oblika enzima ALK, uključujući mutacije odgovorne za rezistenciju na krizotinib. Glavni metabolit alektiniba (M4) pokazao je sličnu potentnost i aktivnost *in vitro*.

Pretklinički podaci pokazali su da alektinib nije supstrat ni P-glikoproteina ni BCRP-a, od kojih su oba efluksni transporteri u krvno-moždanoj barijeri, i stoga može ulaziti u centralni nervni sistem i zadržavati se u njemu.

Klinička efikasnost i bezbednost

ALK-pozitivan nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC)

Pacijenti koji prethodno nisu lečeni

Bezbednost i efikasnost leka Alecensa ispitivana je u globalnom randomizovanom otvorenom kliničkom ispitivanju faze III (BO28984, ALEX) kod ALK pozitivnih pacijenata sa NSCLC, koji prethodno nisu bili lečeni. Pre uključivanja u studiju uzorak tkiva svih pacijenata je bio centralno testiran na ekspresiju ALK proteina pomoću Ventana anti-ALK (D5F3) imunohistohemije (IHC).

U studiju faze III bilo je ukupno uključeno 303 pacijenta, 151 pacijent je randomizovan u grupu koja je primala krizotinib, a 152 pacijenta u grupu koja je primala lek Alecensa oralnim putem, u preporučenoj dozi od 600 mg dva puta dnevno.

Faktori stratifikacije prilikom randomizacije bili su ECOG performans status (0/1 prema 2), rasa (Azijati prema ne-Azijatima) i postojanje CNS metastaza pre početka terapije (da ili ne). Primarni parametar praćenja ishoda studije je bio da se pokaže superiornost leka Alecensa u odnosu na krizotinib na osnovu preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema proceni istraživača uz korišćenje RECIST 1.1 kriterijuma. Demografske i karakteristike bolesti u grupi pacijenata koju su randomizovani da primaju lek Alecensa bile su sledeće: medijana starosti 58 godina (54 godine u grupi koja je primala krizotinib), 55% ženskog pola (58% u grupi koja je primala krizotinib), 55% ne-azijske populacije (54% u grupi koja je primala krizotinib), 61% ispitanika nije imalo pušenje u anamnezi (65% u grupi koja je primala krizotinib), 93% ECOG performans statusom 0 ili 1 (93% u grupi koja je primala krizotinib), 97% stadijum 4 bolesti (96% za krizotinib), 90% sa histologijom adenokarcinoma (94% u grupi koja je primala krizotinib), 40% sa CNS metastazama na početku ispitivanja (38% u grupi koja je primala krizotinib) i 17% pacijenata su imali CNS zračenje (14% u grupi koja je primala krizotinib).

Studija je dostigla primarni parametar praćenja ishoda na primarnoj analizi, pokazujući statistički značajno poboljšanje PFS-a procenjeno od istraživača. Pregled podataka o efikasnosti dat je u tabeli 4, a *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS procenjen od strane istraživača data je na Slici 1.

Tabela 4 Pregled rezultata efikasnosti iz studije BO28984 (ALEX)

	Krizotinib N=151	Alecensa N=152
Medijana trajanja praćenja (meseći)	17,6 (raspon 0,3 – 27,0)	18,6 (raspon 0,5 – 29,0)
Primarni parametri efikasnosti		
PFS (INV)		
Broj pacijenata sa događajem n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Medijana (meseći)	11,1	NE
[95% CI]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[95% CI]	[0,34, 0,65]	
Stratifikovana log-rank p-vrednost	p <0,0001	
Sekundarni parametri efikasnosti		
PFS (IRC)*		
Broj pacijenata sa događajem n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Medijana (meseći)	10,4	25,7
[95% CI]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR	0,50	

	Krizotinib N=151	Alecensa N=152
[95% CI] Stratifikovana log-rank p-vrednost	[0,36; 0,70] p <0,0001	
Vreme do CNS progresije (IRC)*, ** Broj pacijenata sa događajem n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Uzročno specifičan HR [95% CI] Stratifikovana log-rank p-vrednost	0,16 [0,10; 0,28] p <0,0001	
12-mesečna kumulativna incidenca CNS progresije (IRC) [95% CI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, *** Broj pacijenata sa odgovorom, n (%) [95% CI]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Ukupno preživljavanje* Broj pacijenata sa događajem n (%) Medijana (meseći) [95% CI]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [95% CI]	0,76 [0,48; 1,20]	
Trajanje odgovora (INV) Medijana (meseći) [95 % CI]	N=114 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]
CNS-ORR kod pacijenata sa merljivim CNS metastazama pre terapije Broj pacijenata sa odgovorom u CNS-u, n (%) [95% CI]	N=22 11 (50.0%) [28,2; 71,8]	N=21 17 (81.0%) [58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR, medijana (meseći) [95% CI]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
CNS-ORR kod pacijenata sa merljivim i nemerljivim CNS metastazama na početku ispitivanja (IRC) Broj pacijenata sa odgovorom u CNS-u, n (%) [95% CI]	N=58 15 (25,9%) [15,3; 39,0]	N=64 38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR, medijana (meseći) [95% CI]	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

* Ključni sekundarni parametri praćenja ishoda koji su deo hijerarhijskog ispitivanja

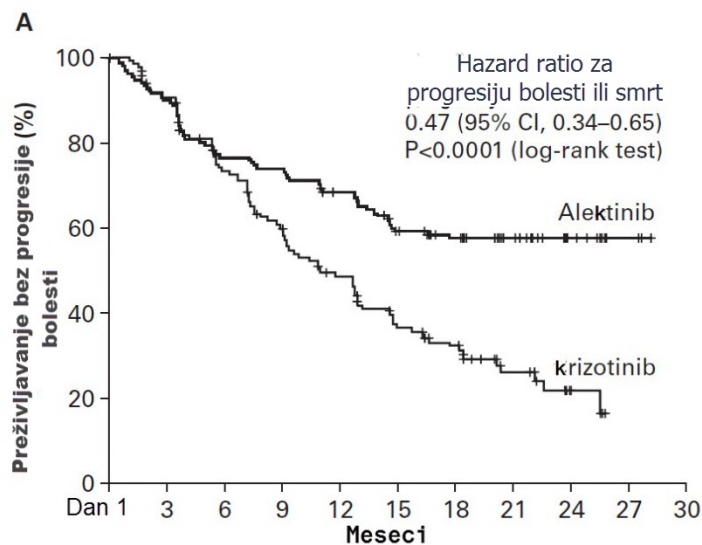
** Kompetitivna analiza rizika CNS progresije, sistemske progresije i smrti, kao kompetitivnih događaja

*** 2 pacijenta u grupi koja je primala krizotinib i 6 pacijenata u grupi koja je primala alektinib su imali CR

CI = interval poverenjal; CNS = centralni nervni sistem; CR = kompletan odgovor (engl. *complete response*); DOR = trajanje odgovora (engl. *duration of response*); HR = *hazard ratio*; IRC = Nezavisna komisija za procenu (engl. *Independent Review Committee*); INV = istraživač (engl. *Investigator*); NE = ne može se proceniti (engl. *not estimable*); ORR = objektivna stopa odgovora (engl. *objective response rate*); PFS = Preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*)

Preživljavanje bez progresije bolesti je bilo konzistentno kod pacijenata sa CNS metastazama na početku ispitivanja (HR = 0,40, 95% CI: 0,25-0,64, medijana PFS za lek Alecensa = NE, 95% CI: 9,2-NE, medijana PFS za krizotinib = 7,4 meseca, 95%CI: 6,6-9,6) i bez CNS metastaza na početku ispitivanja ((HR = 0,51, 95% CI: 0,33-0,80, medijana PFS za lek Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, medijana PFS za krizotinib = 14,8 meseci, 95% CI:10,8-20,3), što je pokazalo da je korist od terapije lekom Alecensa veća od koristi terapije krizotinibom u obe podgrupe.

Slika 1. Kaplan-Meier-ova kriva PFS procenjenog od strane istraživača u studiji BO28984 (ALEX)



Br. u riziku

Krizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
Alektinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

Pacijenti prethodno lečeni krizotinibom

Bezbednost i efikasnost leka Alecensa kod pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om prethodno lečenih krizotinibom ispitivane su u dva klinička ispitivanja faze I/II (NP28673 i NP28761).

NP28673

Ispitivanje NP28673 bilo je multicentrično ispitivanje faze I/II sa jednom grupom, sprovedeno kod pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su doživeli progresiju tokom prethodnog lečenja krizotinibom. Osim krizotiniba, pacijenti su prethodno mogli da prime i hemioterapiju. U fazu II ovog ispitivanja uključeno je ukupno 138 pacijenata koji su primali lek Alecensa peroralno u preporučenoj dozi od 600 mg dvaput na dan.

Primarni parametar praćenja ishoda bio je proceniti efikasnost leka Alecensa na osnovu stope objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema oceni centralne Nezavisne komisije za procenu (engl. *central Independent Review Committee*, IRC) zasnovanoj na verziji 1.1 Kriterijuma za procenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) u celokupnoj populaciji (prethodno izloženoj i prethodno neizloženoj citotoksičnoj hemioterapiji). Koprimaryni parametar ishoda bio je proceniti ORR prema proceni centralnog IRC-a zasnovanoj na verziji 1.1 RECIST kriterijuma kod

pacijenata prethodno izloženih citotoksičnoj hemioterapiji. Donja granična vrednost intervala pouzdanosti za procenjeni ORR iznad unapred određenog praga od 35% postigla bi statistički značajan rezultat.

Demografske karakteristike pacijenata bile su u skladu sa onima u populaciji sa ALK-pozitivnim NSCLC-om. Demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: 67% pacijenata bili su belci, 26% Azijci, a 56% žene; medijana starosti iznosila je 52 godine. Većina pacijenata bili su nepušači (70%). Funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1 kod 90,6% pacijenata i 2 kod 9,4% pacijenata. U trenutku uključivanja u ispitivanje, 99% pacijenata imalo je bolest stadijuma IV, njih 61% imalo je metastaze u mozgu, a kod 96% pacijenata tumor je klasifikovan kao adenokarcinom. Među pacijentima uključenim u ispitivanje, 20% pacijenata doživelo je progresiju tokom prethodnog lečenja samo krizotinibom, dok je 80% pacijenata doživelo progresiju tokom prethodnog lečenja krizotinibom i najmanje jednim hemioterapijskim protokolom.

Ispitivanje NP28761

Ispitivanje NP28761 bilo je multicentrično ispitivanje faze I/II sa jednom grupom, sprovedeno kod pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om koji su doživeli progresiju tokom prethodnog lečenja krizotinibom. Osim krizotiniba, pacijenti su prethodno mogli da prime i hemioterapiju. U fazu II ovog ispitivanja uključeno je ukupno 87 pacijenata koji su primali lek Alecensa peroralno u preporučenoj dozi od 600 mg dvaput na dan.

Primarni parametar praćenja ishoda bio je proceniti efikasnost leka Alecensa na osnovu ORR-a prema proceni centralnog IRC-a zasnovanoj na verziji 1.1 RECIST kriterijuma. Donja granična vrednost intervala pouzdanosti za procenjeni ORR iznad unapred određenog praga od 35% postigla bi statistički značajan rezultat.

Demografske karakteristike pacijenata bile su u skladu sa onima u populaciji sa ALK-pozitivnim NSCLC-om. Demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: 84% pacijenata bili su belci, 8% Azijci, a 55% žene. Medijana starosti iznosila je 54 godine. Većina pacijenata bili su nepušači (62%). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1 kod 89,7% pacijenata i 2 kod 10,3% pacijenata. U trenutku uključivanja u ispitivanje, 99% pacijenata imalo je bolest stadijuma IV, njih 60% imalo je metastaze u mozgu, a kod 94% pacijenata tumor je klasifikovan kao adenokarcinom. Među pacijentima uključenim u ispitivanje, 26% pacijenata doživelo je progresiju tokom prethodnog lečenja samo krizotinibom, dok je 74% pacijenata doživelo progresiju tokom prethodnog lečenja krizotinibom i najmanje jednim hemioterapijskim protokolom.

Glavni rezultati efikasnosti iz ispitivanja NP28673 i NP28761 sažeto su prikazani u Tabeli 5. Sažetak analize objedinjenih podataka o parametrima ishoda u CNS-u prikazan je u Tabeli 6.

Tabela 5 Rezultati efikasnosti iz ispitivanja NP28673 i NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dva puta dnevno	NP28761 Alecensa 600 mg dva puta dnevno
Medijana trajanja praćenja (meseći)	21 (raspon: 1 –30)	17 (raspon: 1 – 29)
Primarni parametri efikasnosti		
ORR (IRC) u populaciji u kojoj se mogao oceniti odgovor	N=122 ^a	N = 67 ^b
Broj pacijenata sa odgovorom, N (%) [95% CI]	62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) kod pacijenata prethodno lečenih hemioterapijom	N = 96	
Broj pacijenata sa odgovorom, N (%) [95% CI]	43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Sekundarni parametri efikasnosti		
DOR (IRC)		
Broj pacijenata sa neželjenim događajima, N (%)	N = 62 36 (58,1%)	N = 35 20 (57,1%)
Medijana (meseći) [95% CI]	15,2 [11,2, 24,9]	14,9 [6,9, NE]
PFS (IRC)		
Broj pacijenata sa neželjenim događajima, N (%)	N = 138 98 (71,0%)	N = 87 58 (66,7%)
Medijana (meseći) [95% CI]	8,9 [5,6, 12,8]	8,2 [6,3, 12,6]

CI =(engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; DOR (engl. *duration of response*) = trajanje odgovora; IRC= (engl. *independent review committee*) = Nezavisna komisija za procenu; NE (engl. *not estimable*) = ne može se proceniti; ORR (engl. *objective response rate*) = stopa objektivnog odgovora; PFS (engl. *progression free survival*) = preživljavanje bez progresije bolesti; RE (*response evaluable*) ==moguće je proceniti odgovor

^a 16 pacijenata nije imalo merljivu bolest na početku ispitivanja prema oceni IRCa i stoga nije bilo uključeno u populaciju u kojoj je IRC mogao oceniti odgovor

^a 20 pacijenata nije imalo merljivu bolest na početku ispitivanja prema oceni IRCa i stoga nije bilo uključeno u populaciju u kojoj je IRC mogao oceniti odgovor

Rezultati za ORR u ispitivanjima NP28673 i NP28761 bili su konzistentni u svim podgrupama prema početnim karakteristikama pacijenata, kao što su starost, pol, rasa, funkcionalnost ECOG statusa, metastaza u centralnom nervnom sistemu (CNS) i prethodna primena hemioterapije, naročito ako se uzme u obzir mali broj pacijenata u pojedinim podgrupama.

Tabela 6 Sažeti pregled analize objedinjenih podataka o krajnjim ishodima u CNS-u iz ispitivanja NP28673 i NP28761

Parametri za CNS (NP28673 i NP28761)	Alecensa 600 mg dva puta dnevno
Pacijenti sa merljivim lezijama u CNS-u na početku ispitivanja	N = 50
CNS ORR (IRC)	32 (64,0%)
Pacijenti sa odgovorom na lečenje (%)	[49,2%, 77,1%]
[95% CI]	11 (22,0%)
Potpun odgovor	21 (42,0%)
Delimičan odgovor	
CNS DOR (IRC)	N=32
Broj pacijenata sa neželjenim događajima (%)	18 (56,3%)
Medijana (meseći)	11,1
[95%CI]	[7,6, NE]

CI == interval pouzdanosti; DOR == trajanje odgovora; IRC= = Nezavisna komisija za procenu; ORR == stopa objektivnog odgovora; NE = ne može se proceniti

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Alecensa u svim podgrupama pedijatrijske populacije za karcinom pluća (sitnoćelijski i nestinoćelijski karsinom) (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri alektiniba i njegovog glavnog aktivnog metabolita (M4) određeni su kod pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om i kod zdravih ispitanika. Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, geometrijske srednje vrednosti (koeficijent varijacije %) C_{max} , C_{min} i PIK_{0-12h} alektiniba u stanju ravnoteže iznosile su približno 665 nanograma/mL (44,3%), 572 nanograma/mL (47,8%) odnosno 7430 nanograma·h/mL (45,7%). Geometrijske srednje vrednosti C_{max} , C_{min} i PIK_{0-12h} metabolita M4 u stanju ravnoteže iznosile su približno 246 nanograma/mL (45,4%), 222 nanograma/mL (46,6%) odnosno 2810 nanograma·h/mL (45,9%).

Resorpcija

Nakon peroralne primene doze od 600 mg dvaput na dan nakon obroka kod pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om, alektinib se resorbovao i postigao T_{max} nakon približno 4 – 6 sati.

Uz kontinuiranu primenu doze od 600 mg dvaput na dan, alektinib postiže stanje ravnoteže u periodu od 7 dana. Odnos akumulacije kod režima doziranja od 600 mg dvaput na dan bio je približno šestostruk. Populaciona farmakokinetička analiza potvrđuje da je resorpcija alektiniba proporcionalna dozi u rasponu doza od 300 do 900 mg uz primenu nakon obroka.

Apsolutna bioraspodivnost kapsula alektiniba uz primenu nakon obroka kod zdravih ispitanika iznosila je 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%).

Nakon jednokratne peroralne primene u dozi od 600 mg uz visokokaloričan obrok sa visokim udelom masti, izloženost alektinibu i njegovu metabolitu M4 povećala se približno trostruko u odnosu na primenu natašte (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Alektinib i njegov glavni metabolit M4 se u velikoj meri vezuju za proteine plazme (> 99%), nezavisno od koncentracije aktivne supstance. Srednji odnos koncentracije alektiniba i njegovog metabolita M4 u krvi u odnosu na plazmu *in vitro* iznosi 2,64 odnosno 2,50 pri klinički značajnim koncentracijama.

Geometrijska srednja vrednost volumena distribucije alektiniba u stanju ravnoteže (V_{ss}) nakon i.v. primene iznosila je 475 L, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva.

Prema podacima *in vitro*, alektinib nije supstrat P-gp-a. Alektinib i M4 nisu supstrati BCRP-a ni polipeptidnog transportera organskih anjona (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1/B3.

Biotransformacija

Ispitivanja metabolizma *in vitro* pokazala su da je CYP3A4 glavni CYP izoenzim koji posreduje u metabolizmu alektiniba i njegovog glavnog metabolita M4. Procenjuje se da CYP3A4 učestvuje sa 40 do 50% u metabolizmu alektiniba. Rezultati ispitivanja masenog balansa kod ljudi pokazali su da su alektinib i M4 bili glavne cirkulišuće supstance u plazmi koje su činile 76% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Geometrijska srednja vrednost odnosa metabolit/početni oblik u stanju ravnoteže iznosi 0,399.

Metabolit M1b pronađen je kao sporedan metabolit *in vitro* i u plazmi zdravih ispitanika. Nastanak metabolita M1b i njegovog sporednog izomera M1a verovatno je katalizovan kombinacijom CYP izoenzima (uključujući izoenzime osim CYP3A) i enzima aldehid dehidrogenaze (ALDH).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da ni alektinib ni njegov glavni metabolit (M4) ne inhibiraju CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 pri klinički značajnim koncentracijama. Alektinib nije inhibirao OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ni OCT2 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon peroralne primene jednokratne 14C-označene doze alektiniba kod zdravih ispitanika, većina radioaktivnosti izlučena je putem stolice (srednja vrednost pronađene radioaktivnosti: 97,8%), uz minimalno izlučivanje putem mokraće (srednja vrednost pronađene radioaktivnosti: 0,46%). 84% doze izlučeno je putem stolice u obliku neizmenjenog alektiniba, a 5,8% u obliku metabolita M4.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, prividni klirens (CL/F) alektiniba iznosio je 81,9 L/h. Geometrijska srednja vrednost pojedinačnih procenjenih vrednosti poluživota eliminacije alektiniba iznosila je 32,5 sati. Odgovarajuće vrednosti za M4 iznosile su 217 L/h i 30,7 sati.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega

Mokraćom se u neizmenjenom obliku izlučuju zanemarive količine alektiniba i njegovog aktivnog metabolita M4 (<0,2% doze). Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, izloženost alektinibu i metabolitu M4 bila je slična kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega i onih sa normalnom bubrežnom funkcijom. Farmakokinetika alektiniba nije se ispitivala kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se alektinib pretežno eliminiše metabolizmom u jetri, oštećenje funkcije jetre može povećati koncentracije alektiniba i/ili njegovog glavnog metabolita M4 u plazmi. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4 bila je slična kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre i onih sa normalnom funkcijom jetre.

Farmakokinetika alektiniba i metabolita M4 nije ispitivana kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Uticaji starosti, telesne mase, rase i pola

Starost, telesna masa, rasa i pol nisu imali klinički značajan uticaj na sistemsku izloženost alektinibu i njegovom metabolitu M4. Raspon telesne mase pacijenata uključenih u klinička ispitivanja iznosio je 36,9–123 kg. Nema dostupnih podataka o pacijentima ekstremne telesne mase (> 130 kg) (videti odeljak 4.2).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost

Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se utvrdio karcinogeni potencijal leka Alecensa.

Mutagenost

Alektinib nije bio mutagen u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test), ali je indukovao blago povećanje numeričkih aberacija u *in vitro* citogenetskom testu na ćelijama pluća kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Lung*, CHL) uz metaboličku aktivaciju, kao i povećanje broja mikronukleusa u mikronukleusnom testu na koštanjoj srži pacova. Mehanizam mikronukleusne indukcije bila je abnormalna segregacija hromozoma (aneugenost), a ne klastogeno delovanje na hromozome.

Poremećaj plodnosti

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. Ta su ispitivanja sprovedena na pacovima i majmunima pri nivoima izloženosti koji su bili najmanje 2,6 odnosno 0,5 puta veći od izloženosti kod ljudi, izmereno na osnovu PIK-a, nakon primene preporučene doze od 600 mg dvaput na dan.

Teratogenost

Alektinib je uzrokovao embriofetalnu toksičnost kod skotnih ženki pacova i kunića. Kod skotnih ženki pacova, alektinib je uzrokovao potpuni gubitak embriona/fetusa (pobačaj) pri nivoima izloženosti koji su bili 4,5 puta veći od izloženosti kod ljudi (na osnovu PIK-a), i malu veličinu fetusa uz zakasnelu osifikaciju i manje abnormalnosti organa pri nivoima izloženosti koji su bili 2,7 puta veći od izloženosti kod ljudi (na osnovu PIK-a). Kod skotnih ženki kunića, alektinib je uzrokovao gubitak embriona/fetusa, malu veličinu fetusa i povećanu incidenciju skeletnih varijacija pri nivoima izloženosti koji su bili 2,9 puta veći od izloženosti kod ljudi (na osnovu PIK-a) nakon primene preporučene doze.

Ostalo

Alektinib apsorbuje UV svetlost dužine 200 – 400 nanometara i pokazao je fototoksični potencijal u *in vitro* testu fotobezbednosti na kulturama mišjih fibroblasta nakon izlaganja UVA zracima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza ciljni organi i kod pacova i kod majmuna pri klinički značajnim nivoima izloženosti uključivali su, između ostalog, eritroidni sistem, gastrointestinalni sistem i hepatobilijarni sistem.

Abnormalna morfologija eritrocita primećena je pri nivoima izloženosti koji su bili najmanje 10 – 60% veći od izloženosti kod ljudi nakon primene preporučene doze (na osnovu PIK-a). Kod obe vrste je primećeno proširenje proliferacijske zone u sluzokoži gastrointestinalnog sistema pri nivoima izloženosti koji su bili najmanje 20–120% veći od izloženosti kod ljudi nakon primene preporučene doze (na osnovu PIK-a). Kod pacova i/ili majmuna primećene su povišene vrednosti jetrene alkalne fosfataze (ALP) i direktnog bilirubina, ali i vakuolizacija/degeneracija/nekroza epitela žučnog kanala i povećanje/fokalna nekroza hepatocita, pri nivoima izloženosti koji su bili najmanje 20-30% veći od izloženosti kod ljudi nakon primene preporučene doze (na osnovu PIK-a).

Kod majmuna je primećeno blago hipotenzivno delovanje pri nivoima izloženosti koji su bili približno jednaki klinički značajnoj izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. 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).

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03272-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.04.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2018.