

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALECENSA 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Alektinib (161,33 mg Alektinib hidroklorüre eşdeğer) 150 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz (monohidrat) 33,67 mg

Sodyum (laurilsülfat) 6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Kapağının üzerinde siyah mürekkeple "ALE" yazılı ve gövdesinin üzerinde siyah mürekkeple "150 mg" yazılı 19,2 mm uzunluğunda beyaz sert kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ALECENSA, daha önce krizotinib ile tedavi edilmiş, yetişkin, anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-pozitif metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında monoterapi olarak progresyona kadar kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ALECENSA tedavisi, kanser hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

ALK-pozitif KHDAK hastaların seçilmesi için valide bir ALK testi gereklidir. ALECENSA tedavisine başlanmadan önce ALK-pozitif KHDAK durumu tespit edilmelidir.

Pozoloji:

ALECENSA için önerilen doz, yemeklerle birlikte günde iki kez alınacak 600 mg'dır (dört adet 150 mg kapsül) (toplam günlük 1200 mg doz).

Tedavi süresi

Hastalık ilerlemediği veya kabul edilemez bir toksisite meydana gelmediği sürece ALECENSA tedavisine devam edilmelidir.

Unutulan veya geciken dozlar:

ALECENSA'nın, alınması gereken dozlarından biri unutulursa, sonraki doza en az 6 saatten fazla bir süre varsa, unutulmuş doz telafi edilebilir. Hastalar, unutulmuş dozu telafi etmek için aynı anda iki doz almamalıdır. Hasta, ALECENSA aldıktan sonra kusarsa, doz tekrarı yapmamalı ve planlanan doz şemasına göre sonraki dozu almalıdır.

Doz ayarlamaları:

Genel:

Advers olayların kontrol altına alınması için dozun azaltılması, geçici bir süre boyunca ara verilmesi veya ALECENSA tedavisinin tamamen kesilmesi gerekebilir. ALECENSA dozunda tolerabiliteye göre aşamalı bir şekilde günde iki kez 150 mg azaltılabilir. Eğer hasta günde iki kez 300 mg'lık dozu tolere edemezse ALECENSA tedavisi tamamen kesilmelidir.

ALECENSA dozunun değiştirilmesine ilişkin tavsiyeler Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 1 Doz azaltma şeması

Doz azaltma şeması	Doz düzeyi
Başlangıç dozu	600 mg günde iki kez
İlk doz azaltımı	450 mg günde iki kez
İkinci doz azaltımı	300 mg günde iki kez

Tablo 2 Belirli advers ilaç reaksiyonları için doz değişikliği önerileri (Bakınız Bölüm 4.4 ve 4.8)

CTCAE Derecesi	ALECENSA tedavisi
İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/pnömonit: herhangi bir şiddet derecesinde	ILD/pnömonit için potansiyel başka nedenler belirlenemezse tedavi hemen durdurulmalı ve kalıcı olarak kesilmelidir.
ALT veya AST yükselmesi Derece ≥ 3 (normal üst limitin >5 katı artış ile total bilirubinde normal üst limitin ≤ 2 katı artış)	Başlangıç veya \leq Derece 1'e (normal üst limitin ≤ 3 katı artış) dönene dek tedavi geçici olarak kesilmeli, daha sonra düşük dozda başlatılmalıdır (Bakınız Tablo 1).
Kolestaz veya hemolizin eşlik etmediği ALT veya AST yükselmesi Derece ≥ 2 (normal üst limitin >3 katı artış ile total bilirubinde normal üst limitin >2 katı artış),	ALECENSA tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
Bradikardi ^a Derece 2 veya Derece 3 (semptomatik, şiddetli veya tıbben önemli, tıbbi müdahale gerekli)	(Asemptomatik) bradikardi \leq Derece 1 veya kalp hızı ≥ 60 bpm'e (atım/dakika) dönene dek tedavi geçici olarak kesilmelidir. Anti-hipertansif ilaçlarla bradikardiye neden olduğu bilenen eşzamanlı tıbbi ürünler değerlendirilmelidir. Temporarily withhold until recovery to \leq Grade 1 (asymptomatic) bradycardia or to a heart rate of ≥ 60 bpm. Katkıda bulunan eşzamanlı ilaç belirlenmiş ve kesilmişse veya dozu ayarlanmışsa, \leq Derece 1 (asemptomatik) bradikardi veya kalp hızı ≥ 60 bpm'e (atım/dakika) dönünce tedavi önceki dozda başlatılmalıdır. Katkıda bulunan hiçbir ilaç tanımlanmamış veya katkıda bulunan eşzamanlı ilaç kesilmemişse veya doz ayarlanmamışsa, \leq Derece 1 (asemptomatik) bradikardi veya kalp hızı ≥ 60 bpm'e (atım/dakika)

	dönünce tedavi düşük dozda başlatılmalıdır (Bakınız Tablo 1).
Bradikardi ^a Derece 4 (hayatı tehdit edici sonuçlar, acil müdahale gerekli)	Katkıda bulunan hiçbir eşzamanlı ilaç tanımlanmamışsa tedavi tamamen kesilmelidir. Katkıda bulunan eşzamanlı ilaç tanımlanmış ve kesilmişse veya doz ayarlanmışsa, ≤ Derece 1 (asemptomatik) bradikardi veya ≥ 60 bpm kalp hızına dönünce, klinik endikasyona göre sık takip edilerek, tedavi düşük dozda başlatılmalıdır (Bakınız Tablo 1). Tekrar ettiği durumda tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.
Kreatin fosfokinaz yükselmesi > Normal üst limitin 5 katı artış	Başlangıç veya normal üst limitin ≤2,5 katına dönene dek tedavi geçici olarak kesilmeli, daha sonra aynı dozda devam edilmelidir.
Kreatin fosfokinaz yükselmesi > Normal üst limitin 10 katı artış veya ikinci kez normal üst limitin > 5 katı artış	Başlangıç veya normal üst limitin ≤2,5 katına dönene dek tedavi geçici olarak kesilmeli, daha sonra düşük dozda başlatılmalıdır. (Bakınız Tablo 1)

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CTCAE = Advers Olaylar için NCI Ortak Terminoloji Kriteri

^aKalp hızı 60 atım/dakikadan (bpm) az

Uygulama şekli:

ALECENSA oral kullanım içindir. Sert kapsüller bütün olarak yutulmalı, açılmamalı veya çözdürülmemelidir.

Yiyeceklerle beraber alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer bozukluğu:

Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. ALECENSA, orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir. Bu nedenle, orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda ALECENSA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek bozukluğu:

Hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. ALECENSA, şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir. Bununla birlikte, alektininin böbrekle atılımı ihmal edilebilir boyutta olduğundan, şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) ALECENSA'nın güvenliliği ve etkililiğine dair veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

65 yaş ve üzeri hastalarda ALECENSA'nın güvenliliği ve etkililiğine ilişkin kısıtlı veriler, yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.2). 80 yaş üzeri hastalar için veri yoktur.

Aşırı vücut ağırlığı (>130 kg):

ALECENSA için farmakokinetik simülasyonları aşırı vücut ağırlığına (yani >130 kg) sahip hastalarda düşük maruziyete işaret etmemekle birlikte, alektinib yaygın dağılıma sahiptir ve alektinibe ilişkin klinik çalışmalara vücut ağırlıkları 36,9-123 kg aralığında yer alan hastalar kaydedilmiştir. Vücut ağırlığı 130 kg'ın üzerinde olan hastalar için veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD) / Pnömonit:

ALECENSA ile yapılan klinik çalışmalardaILD/pnömonit vakaları bildirilmiştir (Bakınız Bölüm 4.8). Hastalar, pnömonit göstergesi pulmoner belirtiler için yakından takip edilmelidir.ILD/pnömonit tanısı konulan hastalarda ALECENSA tedavisine hemen ara verilmelidir ve eğer başkaILD/pnömonit potansiyel nedenleri tanımlanmamışsa tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hepatotoksisite

ALECENSA ile yürütülen pivotal faz II klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673) yer alan hastalarda, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) normalin üst limitinin 5 katından fazla artışın yanı sıra bilirubinde normalin üst limitinin 3 katından fazla artış meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu olayların büyük çoğunluğu (hepatik aminotransferaz artışı görülen hastaların %76'sı ve bilirubin artışı görülen hastaların %60'ı) tedavinin ilk 3 ayı içinde meydana gelmiştir. Pivotal faz II klinik çalışmalarda (NP28761 ve NP28673), Derece 3-4 AST/ALT artışı görülen iki hastada karaciğer biyopsisi ile belgelenmiş ilaçla indüklenen karaciğer hasarı görülmüştür. ALECENSA klinik çalışmalarında tedavi edilen bir hastada normal alkalın fosfataz eşliğinde ALT veya AST'de normalin üst limitinin 3 katı veya daha yüksek ve total bilirubinde normalin üst limitinin 2 katı ya da daha yüksek olan eşzamanlı artış meydana gelmiştir.

ALT, AST dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonu ve total bilirubin, başlangıçta ve daha sonra tedavinin ilk 3 ayı süresince her 2 haftada bir izlenmelidir. Advers reaksiyonlar 3 aydan daha geç bir zamanda da meydana gelebileceğinden, izleme periyodik olarak devam edilmeli, özellikle aminotransferaz ve bilirubin artışları görülen hastalar daha sık test ile izlenmelidir. Advers ilaç reaksiyonunun şiddetine bağlı olarak ALECENSA tedavisi, Tablo 2'de tarif edildiği şekilde geçici olarak kesilmeli ve azaltılmış bir dozda yeniden başlatılmalı ya da kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli kas ağrısı ve kreatin fosfokinaz (CPK) artışı

ALECENSA ile yürütülen pivotal faz II çalışmalarda (NP2861, NP28673) hastaların %31'inde kas ağrısı veya muskuloskeletal ağrı meydana gelmiştir. Derece 3 kas ağrısı/muskuloskeletal ağrının insidansı %1,2'dir. Hastaların %0,8'inde kas ağrısı/muskuloskeletal ağrı nedeniyle doz modifikasyonları gerekmiştir.

ALECENSA ile yürütülen pivotal faz II çalışmalarda (NP28761, NP28673) CPK laboratuvar verilerine sahip 219 hastanın %46'sında CPK artışları meydana gelmiştir. Derece 3 CPK artışlarının insidansı %5,0'dır. Derece 3 CPK artışına kadar geçen medyan süre 14 gündür. CPK artışı için doz modifikasyonları hastaların %4,0'ında yapılmıştır (bkz. bölüm 4.8).

Hastalara açıklanmayan kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğünü bildirmeleri tavsiye edilmelidir. CPK düzeyleri tedavinin ilk ayında iki haftada bir ve semptom bildiren hastalarda klinik olarak endike olduğu şekilde değerlendirilmelidir. CPK artışının şiddetine bağlı olarak ALECENSA kesilmeli, ardından yeniden başlatılmalı veya dozu azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Bradikardi:

ALECENSA tedavisi sırasında semptomatik bradikardi gözlemlenebilir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik endikasyona uygun şekilde kalp atım hızı ve kan basıncı takip edilmelidir. Asemptomatik bradikardi durumunda doz modifikasyonu gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2). Semptomatik bradikardi veya yaşamı tehdit eden olaylar yaşayan hastalarda, bradikardiye yol açtığı bilinen eşzamanlı ilaçların ve antihipertansif ilaçların incelenmesi ve ALECENSA tedavisinin Tablo 2’de belirtilen şekilde düzenlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5, ‘P-gp ve BCRP substratları’).

Işığa duyarlılık:

ALECENSA uygulaması sırasında güneş ışığına duyarlılık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ALECENSA kullanan hastalara, tedavi sırasında ve tedavi kesiminden sonra en az 7 gün boyunca, uzun süreli güneş maruziyetinden kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Hastalara ayrıca potansiyel güneş yanığından korunmaya yardımcı olması için geniş spektrumlu Ultraviyole A (UVA) / Ultraviyole B (UVB) güneş kremi ve dudak merhemi (SPF \geq 50) kullanmaları da tavsiye edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

ALECENSA gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. ALECENSA kullanan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar tedavi sırasında ve son ALECENSA dozunu takiben en az 3 ay boyunca yüksek etkililiğe sahip doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

Yardımcı maddeler:

ALECENSA kapsüller, laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Günlük önerilen ALECENSA dozu (1200 mg) 48 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların alektinib üzerindeki etkileri:

In vitro çalışmalara göre, CYP3A4, alektinib ve majör aktif metaboliti M4 metabolizmasında yer alan ana enzimdir ve CYP3A total hepatik metabolizmaya %40 - %50 katkıda bulunur. M4’ün, ALK’ye karşı *in vitro* olarak benzer potense ve aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

CYP3A indükleyicileri

Güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampisinden günde bir kez 600 mg’lık çoklu oral dozların 600 mg alektinib tekli oral dozu ile birlikte uygulanması, alektinibin C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla %51 ve %73 azaltmış ve M4’ün C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla 2,20 ve 1,79 kat artırmıştır. Alektinib ve M4’e birlikte maruziyette etki küçük olup, C_{maks} ve EAA_{inf} değerleri sırasıyla %4 ve %18 azalmıştır. Alektinib ve M4’e birlikte maruziyet

üzerindeki etkiler esas alındığında, ALECENSA CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir. Eşzamanlı olarak güçlü CYP3A indükleyicilerini (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampisin ve sarı kantaron (Hypericum perforatum) vb.) kullanan hastalar için uygun izlem önerilir.

CYP3A inhibitörleri

Güçlü bir CYP3A inhibitörü olan posakonazolden günde iki kez 400 mg'lık çoklu oral dozların 300 mg alektinib tekli oral dozu ile birlikte uygulanması, alektinibin C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla 1,18 ve 1,75 kat artırmış ve M4'ün C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla %71 ve %25 azaltmıştır. Alektinib ve M4'e birlikte maruziyette etki küçük olup, C_{maks} değeri %7 azalırken, EAA_{inf} değeri 1,36 kat artmıştır. Alektinib ve M4'e birlikte maruziyet üzerindeki etkiler esas alındığında, ALECENSA CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir. Eşzamanlı olarak güçlü CYP3A inhibitörlerini (ritonavir, sakonavir, telitromisin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, greylfurt veya turunç vb.) kullanan hastalar için uygun izlem önerilir.

Gastrik pH düzeyini artıran tıbbi ürünler:

Alektinibin *in vitro* suda çözünürlüğü pH'a bağlı olmakla birlikte, klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, günde bir kere 40 mg esomeprazol (proton pompa inhibitörü), alektinib ve M4'e birlikte maruziyet üzerinde klinik öneme sahip hiçbir etki göstermemiştir. Bu nedenle, ALECENSA, proton pompa inhibitörleri veya gastrik pH'yi artıran diğer ilaçlarla (H2 reseptör antagonistleri veya antasitler gibi) eşzamanlı uygulandığında hiçbir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Taşıyıcıların alektinibin dispozisyonuna etkisi:

M4, P-gp'nin bir substratıdır. Alektinib, P-gp'yi inhibe ettiğinden, P-gp inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımının M4 maruziyeti üzerinde bir etki göstermesi beklenmemektedir.

Alektinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

P-gp substratları

In vitro olarak alektinib ve majör aktif metaboliti M4, dışa-atım taşıyıcısı P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleridir. Bu nedenle alektinib ve M4, birlikte uygulanan P-gp substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir. ALECENSA, P-gp substratları (örn., digoksin, dabigatran eteksilat, topotekan, sirolimus, everolimus, nilotinib ve lapatinib) ile birlikte uygulandığında uygun izlem önerilir.

BCRP substratları

In vitro olarak alektinib ve M4, dışa-atım taşıyıcısı Meme Kanseri Direnç Proteininin (BCRP) inhibitörleridir. Bu nedenle alektinib ve M4, birlikte uygulanan BCRP substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir. ALECENSA, BCRP substratları (örn., metotreksat, mitoksantron, topotekan ve lapatinib) ile birlikte uygulandığında uygun izlem önerilir.

CYP substratları

In vitro olarak alektinib ve M4, zayıf, zamana bağlı CYP3A4 inhibisyonu gösterir ve alektinib klinik konsantrasyonlarda CYP3A4 ve CYP2B6 için güçsüz bir indüksiyon potansiyeline sahiptir.

Alektinibin 600 mg'lık çoklu dozları duyarlı bir CYP3A substratı olan midozalomun (2 mg) maruziyeti üzerinde bir etki göstermemiştir. Bu nedenle birlikte uygulanan CYP3A substratları için doz ayarlaması gerekli değildir.

CYP3A4 dışında CYP2B6 ve PXR ile düzenlenen enzimlerin indüksiyonu açısından risk tamamen ekarte edilemez. Doğum kontrol haplarının eşzamanlı uygulama ile etkililikleri azalabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara ALECENSA kullanırken gebelikten kaçınmaları tavsiye edilmelidir. ALECENSA kullanan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalar tedavi sırasında ve son ALECENSA dozunu takiben en az 3 ay boyunca yüksek etkililiğe sahip doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda ALECENSA kullanımına ilişkin veri yoktur ya da çok sınırlıdır. Etki mekanizması temelinde, ALECENSA gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. Hayvanlarda yürütülen çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Alektinibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunması ihtimalinden dolayı, ALECENSA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ALECENSA kullanırken veya son ALECENSA dozundan sonraki 3 ayda gebe kalan kadın hastalar doktorlarını aramalı ve fetus için potansiyel zarar konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Alektinibin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği ve alektinibin emzirilen bebek veya süt yapımı üzerindeki etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır. Alektinib kullanımı sırasında emzirilen bebeklerde oluşabilecek potansiyel ciddi advers etkilerden dolayı, emziren kadınlara, ALECENSA tedavisi sırasında ve son dozdan 1 hafta sonrasına kadar emzirmemeleri gerektiği uyarısı yapılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlarda ALECENSA etkisini değerlendiren hiçbir fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Genel toksikoloji çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde hiçbir advers etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALECENSA araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde çok küçük bir etkiye sahiptir. Hastalar ALECENSA kullanırken semptomatik bradikardi (örn., senkop, baş dönmesi, hipotansiyon) veya görme bozuklukları yaşayabileceklerinden araç veya makine kullanılırken dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

ALECENSA'nın güvenliliği, günde iki kez 600 mg olmak üzere önerilen dozla tedavi edilen ALK-pozitif küçük hücre dışı olmayan akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda yapılan Faz II klinik çalışmaları (NP28761, NP28673) ile 253 hastada değerlendirilmiştir. ALECENSA'ya ortalama maruziyet süresi 11 aydır.

En yaygın advers reaksiyonlar (\geq %20); kabızlık (%36), ödem (periferik ödem, ödem, genel ödem, göz kapağı ödemi ve periorbital ödem dahil %34), miyalji (miyalji ve kas-iskelet ağrıları dahil %31) ve bulantıdır (%22).

Tablo 3, klinik çalışmalarda ALECENSA alan hastalarda oluşan advers olayları (AO) özetlemektedir.

Tablo 3'te listelenen advers olaylar aşağıdaki sıra kullanılarak tanımlanmış sıklık kategorileri ve sistem organ sınıfına göre sunulmaktadır: çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 - <1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1,000 - <1/100), seyrek (\geq 1/10,000 - <1/1000), çok seyrek (<1/10,000). Her bir sıklık grubunun içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırası ile sunulmaktadır.

Tablo 3 Klinik çalışmalarda ALECENSA tedavisi alan hastalarda oluşan advers olayların özeti (NP28761, NP28673)

Sistem organ sınıfı Advers olaylar (MedDRA)	ALECENSA N=253		
	Tüm Dereceler (%)	Sıklık kategorisi (tüm dereceler)	Derece 3-4* (%)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Anemi ¹⁾	16	Çok yaygın	2
Göz hastalıkları			
Görme bozuklukları ²⁾	12	Çok Yaygın	0
Kardiyak hastalıkları			
Bradikardi ³⁾	7,9	Yaygın	0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			
İnterstisyel akciğer hastalığı / Pnömonit	0,4	Yaygın olmayan	0,4
Gastrointestinal hastalıkları			
İshal	18	Çok yaygın	1,2
Kusma	13	Çok yaygın	0,4
Kabızlık	36	Çok yaygın	0
Bulantı	22	Çok yaygın	0,4
Hepato-bilier hastalıkları			
İlaç-bağımlı karaciğer hasarı⁴⁾	0,8	Yaygın olmayan	0,8
AST seviyesinde yükselme	16	Çok yaygın	2,8
ALT seviyesinde yükselme	14	Çok yaygın	3,2
Bilirubin seviyesinde yükselme ⁵⁾	17	Çok yaygın	3,2
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ⁶⁾	20	Çok yaygın	0,4
Işığa duyarlılık	12	Çok yaygın	0
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Miyalji ⁷⁾	31	Çok yaygın	1,2

Kan kreatinin fosfokinaz seviyesinde yükselme	13	Çok yaygın	3,6
Böbrek ve idrar hastalıkları			
Kan kreatinin seviyesinde yükselme	6,7	Yaygın	0,4
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Ödem ⁸⁾	34	Çok yaygın	0,8

* Derece 5 olay gözlenmemiş

1) Anemi ve hemoglobin seviyelerinde düşüş

2) Bulanık görme, görme bozukluğu, vitröz yüzer cisimler, görsel keskinlik azalması, astenopi ve diplopi

3) Bradikardi ve sinüs bradikardi

4) Bir hastada karaciğer biyopsisiyle teşhis edilmiş, ilaca bağlı Derece 4 AST ve ALT seviyelerinde yükselme

5) Kan bilirubin artışı, hiperbilirubinemi ve konjüge bilirubin artışı

6) Döküntü, makülo-papüler döküntü, dermatitis akneiform, eritem, generalize döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü ve maküler döküntü

7) Miyalji ve kas iskelet ağrısı

8) Periferik ödem, ödem, generalize ödem, göz kapağında ödem, periorbital ödem

Seçilmiş advers reaksiyonlara ilişkin açıklama

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD) / pnömonit:

ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda şiddetliILD/pnömonit meydana gelmiştir. Pivotal faz II klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673), ALECENSA ile tedavi edilen 253 hastadan 1'i (%0,4) Derece 3ILD yaşamıştır. Bu olay ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. ÖlümcülILD vakaları görülmemiştir. Hastalar pnömonite işaret eden pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hepatotoksisite:

Pivotal faz II klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673) Derece 3-4 AST (Aspartat transaminaz)/ALT (Alanin transaminaz) artışlarına sahip iki hastada karaciğer biyopsisi ile belgelenmiş ilaçla indüklenen karaciğer hasarı görülmüştür. Bu vakalardan biri ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. Pivotal faz II klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673) ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda artmış AST ve ALT düzeyleri (sırasıyla %16 ve %14) bildirilmiştir. Bu olayların çoğu Derece 1 ve 2 şiddetinde olup, Derece ≥ 3 olaylar hastaların sırasıyla %2,8 ve %3,2'sinde bildirilmiştir. Olaylar genellikle tedavinin ilk 3 ayı sırasında meydana gelmiş olup, çoğunlukla geçici yapıdadır ve ALECENSA tedavisinin geçici olarak kesilmesi (hastaların sırasıyla %1,2 ve %3,2'si için bildirilmiş) veya dozda azaltma (sırasıyla %1,6 ve %0,8) ile düzelmiştir. Hastaların %1,2'sinde AST ve %1,6'sında ALT artışları ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Pivotal faz II klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673) ALECENSA ile tedavi edilen hastaların %17'sinde bilirubin artışları bildirilmiştir. Olayların çoğu Derece 1 ve 2 şiddetindedir; Derece 3 olaylar hastaların %3,2'sinde bildirilmiştir. Olaylar genellikle tedavinin ilk 3 ayı sırasında meydana gelmiş olup, çoğunlukla geçicidir ve ALECENSA tedavisinin geçici olarak kesilmesi (hastaların %4,7'si) veya dozda azaltma (%2,8) ile düzelmiştir. Dört hastada (%1,6) bilirubin artışları ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Klinik çalışmalarda, ALECENSA ile tedavi edilen bir hastada (%0,2) normal alkalın fosfataz eşliğinde ALT veya AST'de normalin üst limitinin üç katı veya daha yüksek ve total bilirubinde normalin üst limitinin iki katı ya da daha yüksek eşzamanlı artışlar meydana gelmiştir.

Hastalar ALT, AST ve total bilirubin dahil karaciğer fonksiyonları için Bölüm 4.4'te belirtildiği gibi takip edilmeli ve Bölüm 4.2'de önerildiği gibi tedavi edilmelidir.

Bradikardi:

Pivotal çalışmalarda, ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda Derece 1 veya 2 bradikardi vakaları (%7,9) bildirilmiştir. ALECENSA ile tedavi edilen 221 hastadan 44'ünde (%20) doz sonrası kalp hızı 50 atım/dakikanın altına düşmüştür. Semptomatik bradikardi yaşayan hastalar Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4'te önerildiği gibi tedavi edilmelidir. ALECENSA tedavisini bırakmaya neden olan bradikardi vakaları görülmemiştir.

Şiddetli miyalji vakaları ve Kreatin fosfokinaz yükselmesi:

Pivotal Faz II klinik çalışmalarında (NP28761, NP28673), ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda miyalji olayları (%25) ve kas iskelet ağrıları (%7,5) dahil miyalji vakaları (%31) bildirilmiştir. Olayların çoğu Derece 1 veya 2'dir, üç hasta (%1,2) Derece 3 olay yaşamıştır. Bu advers olaylar nedeniyle ALECENSA tedavisi doz modifikasyonları sadece iki hastada (%0,8) gerekmiştir; miyaljiye bağlı ALECENSA tedavisi bırakma vakası gözlenmemiştir. Kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmesi, pivotal Faz II klinik çalışmalarında (NP28761, NP28673), ALECENSA ile tedavi edilen 219 hastanın %46'sına ait CPK laboratuvar verileri sonucu görülmüştür. Derece 3 yükselmelerin sıklığı %5'tir. Derece 3 CPK yükselmesine kadar geçen medyan zaman 14 gündür. CPK yükselmesine bağlı doz modifikasyonu hastaların %4'ünde meydana gelirken, CPK yükselmesine bağlı ALECENSA tedavisi sonlandırılmamıştır.

Gastrointestinal etkiler:

Kabızlık (%36), bulantı (%22), diyare (%18) ve kusma (%13) en yaygın bildirilen gastrointestinal (GI) reaksiyonlardır. Bu olayların çoğu hafif veya orta şiddettedir; Derece 3 olaylar diyare (%1,2), bulantı (%0,4) ve kusma (%0,4) için bildirilmiştir. Bu olaylar ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmamıştır. Kabızlık, bulantı, diyare ve/veya kusma olayları için başlangıca kadar geçen medyan süre 18 gündür. Olayların sıklığı tedavinin ilk ayından sonra azalmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı yaşayan hastalar yakından takip edilmeli ve destekleyici bakım uygulanmalıdır. ALECENSA ile doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-neoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01XE36

Etki mekanizması:

Alektinib, yüksek düzeyde selektif ve potent ALK ve RET tirozin kinaz inhibitörüdür. Klinik öncesi çalışmalarda, ALK tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonu, STAT 3 ve PI3K/AKT dahil hücre içi sinyal yollarının blokajı ve tümör hücre ölümü (apoptoz) indüksiyonuna yol açmıştır.

Alektinib, krizotinib direncinden sorumlu mutasyonlar dahil, ALK enziminin mutant formlarına karşı *in vitro* ve *in vivo* aktivite göstermiştir. Alektinibin ana metaboliti (M4) *in vitro* olarak benzer potens ve aktivite göstermiştir.

Klinik öncesi verilere göre, alektinib, her ikisi de kan beyin bariyerinde eflüks taşıyıcı olan p-glikoprotein veya BCRP'nin substratı değildir. Bu nedenle, merkezi sinir sistemine dağılıp yerleşebilmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

ALK pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Daha önce krizotinib ile tedavi edilen hastalar

Krizotinib ile önceden tedavi edilen ALK-pozitif KHDAK hastalarda ALECENSA güvenliliği ve etkililiği iki Faz I/II klinik çalışmasında (NP28673 ve NP28761) incelenmiştir.

Çalışma NP28673:

NP28673 çalışması, daha önce krizotinib ile tedavi edilirken progresyon gösteren ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastalarında gerçekleştirilen Faz I/II tek kollu, uluslararası, çok merkezli bir çalışmadır. Krizotinibe ek olarak, hastalara önceden kemoterapi uygulanmış olabilir. Toplam 138 hasta çalışmanın Faz II kısmında yer almıştır ve önerilen dozda oral yolla günde iki kez 600 mg ALECENSA almıştır.

Birincil sonlanım noktası, genel popülasyonda (sitotoksik kemoterapi tedavilerine önceden maruz kalan/kalmayan) Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriteri (RECIST) kriter versiyonu 1.1 kullanılarak, merkezi Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) değerlendirmesine göre Objektif Yanıt Oranı (ORR) ile ALECENSA etkililiğini değerlendirmektedir. Eş zamanlı birincil sonlanım noktası, önceden sitotoksik kemoterapi maruziyeti olan hastalarda RECIST 1.1 kullanılarak merkezi IRC değerlendirmesiyle ORR'yi incelemektir. Tahmini ORR için önceden belirlenmiş güven sınırı % 35'ten daha düşükse, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilir.

Hasta demografileri, ALK-pozitif KDHAK popülasyonu ile uyumludur. Genel çalışma popülasyonunun demografik özellikleri %67 beyaz, %26 Asyalı, %56 kadındır ve ortalama yaş 52'dir. Hastaların çoğunluğu hiç sigara kullanmamıştır (%70). Başlangıçta hastalarda ECOG (Doğu Ortak Onkoloji Grubu) performansı durumu hastaların %90,6'sında 0 ve 1 ve %9,4'inde 2'dir. Çalışmaya giriş sırasında, hastaların %99'u evre IV hastalığa sahiptir, %61'inde beyin metastazı vardır ve %96'sında tümörler adenokarsinoma olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada yer alan hastaların %20'sinde hastalık daha önce sadece krizotinib tedavisi sırasında ve %80'inde daha önce krizotinib ve en az bir kemoterapi tedavisi sırasında ilerlemiştir.

Çalışma NP28761:

Çalışma NP28761, daha önce krizotinib ile tedavi edilirken progresyon gösteren ALK pozitif ileri evre KHDAK hastalarında gerçekleştirilen Faz I/II tek kollu çok merkezli bir çalışmadır. Krizotinibe ek olarak, hastalara önceden kemoterapi uygulanmış olabilir. Toplam 87 hasta

çalışmanın Faz II kısmında yer almıştır ve önerilen dozda günde iki kez 600 mg oral ALECENSA almıştır.

Birincil sonlanım noktası, RECIST kriter versiyonu 1.1 kullanılarak, merkezi Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) değerlendirmesine göre Objektif Yanıt Oranı (ORR) ALECENSA etkililiğini değerlendirmektedir. %35'lik önceden belirtilmiş eşik üzerindeki hesaplanmış ORR alt güven sınırı istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu sağlayacaktır.

Hasta demografileri KHDAK ALK-pozitif popülasyon ile uyumludur. Genel çalışma popülasyonunun demografik özellikleri %84 beyaz, %8 Asyalı, %55 kadındır ve ortalama yaş 54'tür. Hastaların çoğunluğu hiç sigara kullanmamıştır (%62). Başlangıçta hastalarda ECOG (Doğu Ortak Onkoloji Grubu) performansı durumu hastaların %89,7'sinde 0 ve 1 ve %10,3'ünde 2'dir. Çalışmaya giriş sırasında, hastaların %99'u evre IV hastalığa sahiptir, %60'ında beyin metastazı vardır ve %94'ünde tümörler adenokarsinoma olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada yer alan hastalardan %26'sında daha önce hastalık sadece krizotinib tedavisi sırasında, %74'ünde ise daha önce krizotinib ve en az bir kemoterapi tedavisi sırasında ilerlemiştir.

NP28673 ve NP28761 çalışmalarının etkililik sonuçları Tablo 4'te ve Merkezi Sinir Sistemi (CNS) sonlanım noktalarının havuzlanmış analizi Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4 NP28673 ve NP28761 çalışmalarının etkililik sonuçları

	NP28673 Alektinib 600 mg Günde 2 kez	NP28761 Alektinib 600 mg Günde 2 kez
Medyan (ay)	21 (1 – 30 aralığı)	17 (1 – 29 aralığı)
Birincil etkililik parametreleri		
ORR (IRC) RE popülasyonu Yanıt verenler N (%) [95% GA]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
ORR (IRC) önceden kemoterapi tedavisi Alan hastalar Yanıt verenler N (%) [95% GA]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
İkincil etkililik parametreleri		
DOR (IRC) Vaka sayısı N (%) Medyan (ay) [95% GA]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2, 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9, NE]
PFS (IRC) Vaka sayısı N (%) Medyan (ay) [95% GA]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6, 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3, 12,6]

GA: Güven aralığı, DCR: Hastalık kontrol oranı, DOR: Yanıt süresi, IRC: Bağımsız inceleme komitesi, NE: Tahmin edilemez, ORR: Objektif Yanıt Oranı, RE: Değerlendirilebilir yanıt

^a 16 hastada IRC uyarınca ölçülebilir hastalık yoktur ve bu nedenle RC değerlendirilebilir yanıt popülasyona dahil edilmemiştir.

^b 20 hastada IRC uyarınca ölçülebilir hastalık yoktur ve bu nedenle RC değerlendirilebilir yanıt popülasyona dahil edilmemiştir.

NP28673 ve NP28761 çalışmaları için ORR bulguları, özellikle bazı alt gruplardaki az sayıda hasta dikkate alındığında, yaş, cinsiyet, ırk, ECOG performans durumu, Merkezi Sinir Sistemi (CNS) metastazı ve önceden kemoterapi kullanımı gibi başlangıç hasta özellikleri alt grupları arasında uyumludur.

Tablo 5 NP28673 ve NP28761 çalışmalarının CNS sonlanım noktalarının toplu analiz özeti

CNS parametreleri (NP28673 ve NP28761)	Alektinib 600 mg günde iki kez
Başlangıçta ölçülebilir CNS lezyonları olan hastalar	N= 50
CNS ORR (IRC)	
Yanıt verenler (%)	32 (%64)
[%95 GA]	[49,2, 77,1]
Tam yanıt	11 (%22)
Kısmi yanıt	21(%42)
CNS DOR (IRC)	
Vaka sayısı (%)	N=32
Medyan (ay)	18 (%56,3)
[%95 GA]	11,1
	[7,6; NE]

GA: Güven aralığı, DCR: Hastalık kontrol oranı, DOR: Yanıt süresi, IRC: Bağımsız inceleme komitesi, ORR: Objektif Yanıt Oranı

5.2 Farmakokinetik özellikler

Alektinib ve ana aktif metabolitinin (M4) farmakokinetik parametreleri ALK-pozitif KHDAK hastaları ve sağlıklı deneklerde belirlenmiştir. Alektinib için geometrik ortalama (varyasyon katsayısı %) kararlı hal C_{maks} , C_{min} ve EAA_{0-12hr} sırasıyla 665 ng/mL (%44,3), 572 ng/mL (%47,8) ve 7430 ng*h/mL'dir (%45,7). M4 için geometrik ortalama kararlı hal C_{maks} , C_{min} ve EAA_{0-12hr} sırasıyla 246 ng/mL (%45,4), 222 ng/mL (%46,6) ve 2810 ng*h/mL'dir (%45,9).

Emilim:

ALK-pozitif KHDAK hastalarda tokluk durumunda günde iki kez 600 mg oral uygulamayı takiben alektinib hızla emilerek yaklaşık 4 ila 6 saat sonra T_{maks} değerine ulaşmaktadır.

Alektinib kararlı haline günde iki kez 600 mg sürekli dozla 7. günde ulaşılmaktadır. Günde iki kez 600 mg dozda kullanımı için popülasyon PK analizine göre tahmini geometrik ortalama birikim oranı 6'dır. Popülasyon PK analizi tokluk koşullarında 300 ila 900 mg doz aralığında alektinib doz orantısallığını desteklemektedir.

Alektinib mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde tokluk durumunda %36,9'dur (%90 GA: %33,9, %40,3).

Bol yağlı, yüksek kalorili yemek ile 600 mg tek oral uygulamayı takiben kombine alektinib ve M4 maruziyeti, açlık koşullarına kıyasla 3 kat artmıştır.

Dağılım:

Alektinib ve ana metaboliti M4 ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>%99). Alektinib ve M4 ortalama *in vitro* insan kanı-plazma konsantrasyon oranları klinik olarak önemli konsantrasyonlarda sırasıyla 2,64 ve 2,50'dir. IV uygulamasını takiben alektinibin kararlı haldeki (V_{ss}) geometrik ortalama dağılım hacmi 475 L olup, dokulara aşırı dağılımı göstermektedir.

In vitro verilere göre, alektinib bir P-gp substratı değildir. Alektinib ve M4 BCRP veya organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) 1B1/B3 substratları değildir.

Biyotransformasyon:

In vitro metabolizma çalışmalarına göre, CYP3A4, alektinib ve ana metaboliti M4'ün metabolizmasına aracılık eden ana CYP izozimidir ve insan hepatositlerindeki alektinib metabolizmasına %40-50 katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. İnsan kütle denge çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, alektinib ve M4 plazma dolaşan ana parçalar olup alektinib ve M4 plazmadaki toplam radyoaktivitenin %76 kadarından sorumludur. Kararlı halde geometrik ortalama Metabolit/Ana madde oranı 0,399'dur.

Metabolit M1b sağlıklı gönüllülerde insan plazmasında ve *in vitro* minör bir metabolit olarak tespit edilmiştir. Metabolit M1b ve minör izomeri M1a'nın oluşumu muhtemelen CYP izoenzimleri (CYP3A dışındaki izoenzimler dahil) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimlerinin bir kombinasyonu ile katalizlenir.

In vitro çalışmalar alektinibin veya majör aktif metabolitinin (M4) klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'yı inhibe ettiğini göstermemektedir. Alektinib *in vitro* olarak klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 veya OCT2'yi inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

Sağlıklı deneklere oral olarak uygulanan ¹⁴C etiketli alektinibin tek doz uygulanmasından sonra radyoaktivite feçeste atılmıştır (ortalama geri kazanım yüzde 97,8, aralık yüzde 95,6-100), idrarda minimal atılım vardır (ortalama geri kazanım yüzde 0,46, aralık yüzde 0.30-0,60). Dozun %84'ü değişmemiş alektinib, %5,8'i ise M4 olarak feçeste atılmıştır. Bir popülasyon PK analizine göre, alektinibin belirgin klerensi (KL/F) 81,9 L/saattir. Alektinib için her bir eliminasyon yarı ömür tahmininin geometrik ortalaması 32,5 saattir. M4 için karşılık gelen değerler sırasıyla 217 L/saat ve 30,7 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Popülasyon PK analizi tokluk koşullarında 300 ila 900 mg doz aralığında alektinib doz orantısallığını desteklemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek bozukluğu:

Alektinib ve aktif metaboliti M4 ihmal edilebilir oranlarda idrarda değişmeden atılmaktadır (dozun < %0,2'si). Bir popülasyon farmakokinetik analizine bağlı olarak, alektinib ve M4 maruziyetleri hafif ve orta derecede renal bozukluğu olan ve normal renal fonksiyonlu

hastalarda benzerdir. Alektinib farmakokinetiği şiddetli renal bozukluk durumunda incelenmemiştir.

Karaciğer bozukluğu:

Alektinib eliminasyonu öncelikle karaciğerdeki metabolizma aracılığıyla gerçekleştiğinden, karaciğer bozukluğu alektinib ve/veya ana metaboliti M4 plazma konsantrasyonunu artırabilir. Bir popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, alektinib ve M4 maruziyetleri hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda ve normal hepatik fonksiyonlu hastalarda) benzerdir.

Alektinib ve M4 farmakokinetiği orta derecede ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir.

Yaş, vücut ağırlığı, ırk ve cinsiyetin etkileri:

Yaş, vücut ağırlığı, ırk ve cinsiyet alektinib ve M4'ün sistemik maruziyeti üzerinde klinik anlamlı bir etkiye sahip değildir. Klinik çalışmalara kaydedilen hastalar için vücut ağırlıkları 36,9-123 kg aralığındadır. Aşırı vücut ağırlığına (>130 kg) sahip hastalara ilişkin veri yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite:

ALECENSA'nın karsinojenik potansiyelini saptamak için karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Mutajenite:

Alektinib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde *in vitro* olarak mutajenik etki göstermemiş, fakat sıçan kemik iliği mikronükleus testindeki mikro çekirdeklerde ve metabolik aktivasyonlu Çin Hamster Akciğer (CHL) hücreleri kullanılan *in vitro* sitogenetik testte sayısal aberasyonlarda hafif artışa neden olmuştur. Mikronükleus induksiyon mekanizması anormal kromozom segregasyonudur (anöjenisite) ve kromozomlar üzerinde bir klastojenik etki görülmemiştir.

Fertilitede bozulma:

Hayvanlarda ALECENSA etkisini değerlendirmek amacıyla hiçbir fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Genel toksikolojik çalışmalarda erkek ve dişi üreme organlarında hiçbir advers etki gözlemlenmemiştir. Bu çalışmalar, sıçanlar ve maymunlarda, EAA ile ölçülerek günde iki kez 600 mg önerilen dozda insan maruziyetinin sırasıyla 2,6 ve 0,5 katına eşit veya daha yüksek maruziyetlerde gerçekleştirilmiştir.

Teratojenite

Alektinib gebe sıçanlar ve tavşanlarda embriyo-fetal toksisiteye neden olmuştur. Gebe sıçanlarda, alektinib insan EAA maruziyetinin 4,5 katı maruziyetlerde total embriyo-fetüs kaybına (düşük) ve insan EAA maruziyetinin 2,7 katı maruziyetlerde gecikmiş osifikasyon ve minör organ anomalilerine neden olmuştur. Gebe tavşanlarda, alektinib önerilen dozda insan EAA maruziyetinin 2,9 katı maruziyetlerde embriyo-fetüs kaybı, küçük fetüs ve artmış iskelet varyasyonu insidansına neden olmuştur.

Diğer:

Alektinib 200 ve 400 nm arası UV ışığını emmektedir, UVA ışınları sonrası kültürdeki murin fibroblastlar içinde *in vitro* fotogüvenlik testinde fototoksik potansiyel gözlenmiştir.

Tekrarlayan doz toksikoloji çalışmalarında klinik olarak önemli maruziyetlerde sıçanlar ve maymunlarda hedef organlar, eritroid sistem, gastrointestinal sistem ve hepatobiliyer sistem başta olmak üzere bazı sistemleri içermektedir.

Önerilen dozda EAA ile insan maruziyetinin %10-60 kadarına eşit veya daha yüksek maruziyetlerde anormal eritrosit morfolojisi gözlemlenmiştir. Her iki türde GI mukozada proliferatif zona uzanma önerilen dozda insan EAA maruziyetinin %20-120 kadarına eşit veya daha yüksek maruziyetlerde gözlemlenmiştir. Artan hepatik alkalın fosfataz (ALP) ve direkt bilirubinın yanı sıra, safra kanal epitelinde vakuolasyon/dejenerasyon/nekroz ve hepatositlerde büyüme ve fokal nekroz, sıçanlar ve/veya maymunlarda önerilen dozda EAA ile insan maruziyetinin %20-30 kadarına eşit veya daha yüksek maruziyetlerde gözlemlenmiştir.

Klinik olarak önemli maruziyetlerde maymunlarda hafif bir hipotansif etki gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Laktoz monohidrat
Hidroksi propil selülöz
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat
Karmelloz kalsiyum

Kapsül kabuğu:

Hipromeloz
Karragenan
Potasyum klorür
Titanyum dioksit (E171)
Mısır nişastası
Brezilya balmumu

Baskı mürekkebi:

Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
İndigo karmin alüminyum lake (E132)
Brezilya balmumu
Beyaz şellak
Gliseril monooleat

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Orijinal ambalajında, ışıktan ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

8 sert kapsül /blister ihtiva eden alüminyum/alüminyum perfore blisterler
Çoklu ambalajda 224 adet sert kapsül (56'lık 4 paket)

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/681

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

14.09.2017