

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alecensa 150 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En hård kapsel indeholder alectinibhydrochlorid svarende til 150 mg alectinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En hård kapsel indeholder 33,7 mg lactose (som monohydrat) og 6 mg natrium (som natriumlaurylsulfat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvid hård kapsel, 19,2 mm i længden, med "ALE" præget i sort blæk på hæften og "150 mg" præget i sort blæk på bunden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Alecensa er indiceret som monoterapi til første-linje-behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Alecensa er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft tidligere behandlet med crizotinib.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Alecensa bør initieres og superviseres af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod kræft.

En valideret ALK-test er nødvendig for at udvælge patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft. ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft -status skal fastlægges inden påbegyndelse af Alecensa-behandling.

Dosering

Anbefalet Alecensa-dosis er 600 mg (4 kapsler a 150 mg) 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid (daglig dosis i alt er 1200 mg).

Til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) skal startdosis være 450 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid (daglig dosis i alt er 900 mg).

Behandlingsvarighed

Behandling med Alecensa bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsinket eller glemt dosis

Hvis en planlagt Alecensa-dosis springes over, kan patienten tage den manglende dosis, medmindre der er mindre end 6 timer til næste planlagte dosis. Patienten må ikke tage 2 doser på samme tid for at kompensere for en manglende dosis. Hvis patienten kaster op efter at have taget en dosis Alecensa, skal patienten tage næste dosis på det planlagte tidspunkt.

Dosisjustering

Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre dosisreduktion, midlertidig behandlingsafbrydelse eller seponering af Alecensa. Alecensa-dosis reduceres i trin af 150 mg 2 gange dagligt afhængigt af tolerabilitet. Alecensa skal seponeres permanent, hvis patienten ikke tåler en dosis på 300 mg 2 gange dagligt.

Anbefalinger vedrørende dosisændringer fremgår af Tabel 1 og 2 nedenfor.

Tabel 1 Skema for dosisreduktion

Dosisreduktion	Dosisniveau
Dosis	600 mg 2 gange dagligt
Første dosisreduktion	450 mg 2 gange dagligt
Anden dosisreduktion	300 mg 2 gange dagligt

Tabel 2 Anbefalinger for dosisjustering ved særlige bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8)

CTCAE-grad	Alecensa-behandling
ILD/pneumonitis af enhver sværhedsgrad	Afbryd straks behandlingen og seponér Alecensa permanent, hvis der ikke identificeres anden potentiel årsag til ILD/pneumonitis.
Stigning i ALAT eller ASAT grad ≥ 3 (>5 gange øvre referencegrænse) med total-bilirubin ≤ 2 gange øvre referencegrænse	Afbryd behandlingen midlertidigt, indtil værdierne er på <i>baseline</i> -niveau eller grad ≤ 1 (≤ 3 gange øvre referencegrænse). Herefter genoptages behandling med reduceret dosis (se Tabel 1).
Stigning i ALAT eller ASAT grad ≥ 2 (>3 gange øvre referencegrænse) med total-bilirubin >2 gange øvre referencegrænse, hvis der ikke er kolestase eller hæmolyse	Seponér Alecensa permanent.

CTCAE-grad	Alecensa-behandling
<p>Bradykardi^a grad 2 eller 3 (symptomatisk, kan være svær og klinisk signifikant; intervention indiceret)</p>	<p>Afbryd behandlingen indtil bedring til grad ≤ 1 (asymptomatisk) bradykardi eller til en hjertefrekvens på ≥ 60 slag per minut. Evaluér samtidig behandling med lægemidler, der vides at forårsage bradykardi, samt antihypertensiva.</p> <p>Hvis anden samtidig lægemiddelbehandling identificeres som bidragende til tilstanden, og denne seponeres, eller dosis heraf justeres, kan behandling med Alecensa genoptages med den tidligere dosis, når bradykardien er af grad ≤ 1 (asymptomatisk) eller ved en hjertefrekvens på ≥ 60 slag per minut.</p> <p>Hvis der ikke identificeres bidragende samtidig lægemiddelbehandling, eller hvis denne behandling ikke seponeres, eller dosis heraf ikke justeres, genoptages behandling med Alecensa med reduceret dosis (se Tabel 1), når bradykardien er af grad ≤ 1 (asymptomatisk) eller ved en hjertefrekvens på ≥ 60 slag per minut.</p>
<p>Bradykardi^a grad 4 (livstruende, akut intervention indiceret)</p>	<p>Seponér behandlingen permanent, såfremt der ikke identificeres bidragende samtidig behandling.</p> <p>Hvis anden samtidig lægemiddelbehandling identificeres som bidragende til tilstanden, og denne seponeres, eller dosis heraf justeres, kan behandling med Alecensa genoptages med reduceret dosis (se Tabel 1), når bradykardien er af grad ≤ 1 (asymptomatisk) eller ved en hjertefrekvens på ≥ 60 slag per minut, med hyppig monitorering som klinisk indiceret.</p> <p>Ved recidiv skal behandlingen seponeres permanent.</p>

CTCAE-grad	Alecensa-behandling
CK-stigning > 5 gange øvre referencegrænse	Afbryd behandlingen indtil bedring til <i>baseline</i> -niveau eller $\leq 2,5$ gange øvre referencegrænse; herefter genoptages behandlingen med samme dosis.
CK-stigning >10 gange øvre referencegrænse eller 2. gang, der forekommer CK-stigning >5 gange øvre referencegrænse	Afbryd behandlingen indtil bedring til <i>baseline</i> -niveau eller $\leq 2,5$ gange øvre referencegrænse; herefter genoptages behandlingen med reduceret dosis i overensstemmelse med Tabel 1.

ALAT = alanin-aminotransferase; ASAT = aspartat-aminotransferase; CK = kreatinkinase; CTCAE = National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ILD = interstitiel lungesygdom.

^a Hjerterefrekvens under 60 slag per minut.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion Justering af startdosis er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Startdosis til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er 450 mg 2 gange dagligt (dosis i alt er 900 mg) (se pkt. 5.2). Der anbefales passende monitorering (fx markører for leverfunktionen) for alle patienter med nedsat leverfunktion, se pkt. 4.4.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Alecensa er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Da alectinib kun i ubetydelig grad elimineres gennem nyrene, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Ældre (≥ 65 år)

De begrænsede data vedrørende Alecensas sikkerhed og virkning hos patienter på 65 år og derover tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for patienter over 80 år.

Pædiatrisk population

Alecensas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ekstrem kropsvægt (>130 kg)

Selvom farmakokinetiske simulationer for Alecensa ikke indikerer lav eksponering hos patienter med ekstrem kropsvægt (dvs. >130 kg), har alectinib et stort fordelingsvolumen. Kliniske studier med alectinib har omfattet patienter med kropsvægt i intervallet 36,9-123 kg. Der er ingen tilgængelige data vedrørende patienter med kropsvægt over 130 kg.

Administration

Alecensa tages oralt. De hårde kapsler skal synkes hele og må ikke åbnes eller opløses. De skal tages i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for alectinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Interstitiel lungesygdning /pneumonitis

Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdning/pneumonitis i kliniske studier med Alecensa (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for pulmonale symptomer, der er indikative for pneumonitis.

Behandlingen skal straks afbrydes hos patienter, hvor interstitiel lungesygdning/pneumonitis diagnosticeres, og Alecensa skal seponeres permanent, hvis der ikke identificeres andre potentielle årsager til interstitiel lungesygdning/pneumonitis (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

I pivotale kliniske studier med Alecensa er der set stigninger i alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) over 5 x øvre referencegrænse såvel som stigninger i bilirubin på mere end 3 x øvre referencegrænse (se pkt. 4.8). De fleste af disse hændelser opstod inden for de første 3 behandlingsmåneder. I de pivotale kliniske studier med Alecensa er der rapporteret 3 patienter med grad 3-4 ASAT/ALAT-stigning som havde lægemiddelinduceret leverskade. I de kliniske forsøg med Alecensa er der hos 1 patient set stigning i ALAT eller ASAT ≥ 3 gange øvre referenceramme og total-bilirubin ≥ 2 gange øvre referenceramme med samtidig normal alkalisk fosfatase.

Leverfunktion, inklusive ALAT, ASAT og total-bilirubin, bør bestemmes ved *baseline* og monitoreres hver 2. uge i løbet af de første 3 behandlingsmåneder. Herefter bør periodisk monitorering finde sted, da bivirkningerne kan forekomme senere end efter 3 måneder, med hyppigere målinger hos patienter, der udvikler stigninger i aminotransferase og bilirubin. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør behandlingen med Alecensa afbrydes og genoptages med reduceret dosis eller Alecensa seponeres permanent som beskrevet i Tabel 2 (se pkt. 4.2).

Svær myalgi og stigning i kreatinkinase

I pivotale studier med Alecensa er der rapporteret myalgi eller muskuloskeletale smerter, herunder bivirkninger af grad 3 (se pkt. 4.8).

I pivotale studier med Alecensa er der rapporteret forhøjet kreatinkinase, herunder bivirkninger af grad 3 (se pkt. 4.8). Mediantiden til grad 3 stigning i kreatinkinase var 14 dage i de kliniske pivotale studier (NP28761, NP28673, BO28984)..

Patienterne bør informeres om, at de skal rapportere enhver form for uforklarlige muskelsmerter, muskelømhed eller muskelsvaghed. Kreatinkinase bør monitoreres hver 2. uge under den første måneds behandling og derefter som klinisk indiceret hos patienter, der rapporterer symptomer. Afhængigt af sværhedsgraden af stigningen i kreatinkinase bør behandlingen med Alecensa afbrydes og derefter genoptages, eller dosis bør reduceres (se pkt. 4.2).

Bradykardi

Symptomatisk bradykardi kan forekomme i forbindelse med behandling med Alecensa (se pkt. 4.8). Hjerterefrekvens og blodtryk bør monitoreres i det omfang, det er klinisk relevant. Dosisjustering er ikke nødvendig ved asymptomatisk bradykardi (se pkt. 4.2). Hvis patienten oplever symptomatisk bradykardi eller livstruende hændelser, bør samtidig behandling med lægemidler, der vides at forårsage bradykardi, samt antihypertensiva vurderes, og behandlingen med Alecensa justeres som beskrevet i Tabel 2 (se pkt. 4.2 og 4.5, 'P-gp-substrater' og 'BCRP-substrater').

Gastrointestinal perforation

Hos patienter, behandlet med alectinib og med forøget risiko (f.eks. diverticulitis i anamnesen, metastaser til mave-tarm-kanalen, samtidig anvendelse af lægemidler med kendt risiko for gastrointestinal perforation) er tilfælde af gastrointestinal perforation blevet rapporteret. Seponering af alectinib bør overvejes hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation. Patienter bør informeres om tegn og symptomer på gastrointestinal perforation og rådes til hurtigt at konsultere lægen i tilfælde af genopblussen.

Fotosensitivitet

Der er rapporteret tilfælde af øget følsomhed for sollys i forbindelse med Alecensa (se pkt. 4.8). Patienterne bør informeres om at undgå at opholde sig i solen i længere tid, mens de er i behandling med Alecensa og i mindst 7 dage efter behandlingsophør. Patienterne skal også opfordres til at bruge bredspektret UVA/UVB (ultraviolet A/ultraviolet B) solfaktor og læbepomade (SPF \geq 50) for at beskytte mod solskoldning.

Fertile kvinder

Alecensa kan skade fostret, hvis det administreres til en gravid kvinde. Fertile kvindelige patienter skal anvende højeffektiv prævention under behandling med Alecensa og i mindst 3 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6 og 5.3).

Lactoseintolerans

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig for arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose-galactose-malabsorption.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 48 mg natrium per daglig dosis (1200 mg), svarende til 2,4% af den anbefalede WHO maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på alectinib

Baseret på *in vitro*-data er CYP3A4 det primære enzym, der indgår i metabolismen af såvel alectinib og den primære aktive metabolit M4, og CYP3A bidrager til 40-50% af den totale levermetabolisme. M4 har udvist samme *in vitro* potens og aktivitet mod ALK.

CYP3A-induktorer

Samtidig administration af gentagne orale doser rifampicin 600 mg 1 gang dagligt, en potent CYP3A-induktor, og en enkelt oral dosis alectinib på 600 mg reducerede alectinib- C_{max} og - AUC_{inf} med henholdsvis 51% og 73% og øgede M4- C_{max} og - AUC_{inf} henholdsvis 2,20- og 1,79-fold. Effekten på den samlede eksponering af alectinib og M4 var begrænset, idet C_{max} og AUC_{inf} reduceredes med henholdsvis 4% og 18%. På baggrund af virkningen på den samlede eksponering af alectinib og M4 er dosisjustering ikke nødvendig, når Alecensa administreres samtidig med CYP3A-induktorer. Relevant monitorering anbefales hos patienter i samtidig behandling med potente CYP3A-induktorer (inklusive, men ikke begrænset til carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*)).

CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af gentagne orale doser af 400 mg posaconazol 2 gange dagligt, en potent CYP3A-hæmmer, og en enkelt oral dosis af 300 mg alectinib øgede alectinib- C_{max} og - AUC_{inf} henholdsvis 1,18- og 1,75-fold og reducerede M4- C_{max} og - AUC_{inf} henholdsvis 71% og 25%. Effekten på den samlede eksponering af alectinib og M4 var begrænset: C_{max} reduceredes med 7%, og AUC_{inf} øgedes 1,36-fold. På baggrund af virkningen på den samlede eksponering af alectinib og M4 er dosisjustering ikke nødvendig, når Alecensa administreres sammen med CYP3A-hæmmere. Relevant monitorering anbefales hos patienter i samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere (inklusive, men ikke begrænset til ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon, grapefrugt og pomerans).

Lægemidler, som øger gastrisk pH

Gentagne doser af esomeprazol 40 mg én gang dagligt, en protonpumpehæmmer, har ikke vist klinisk relevant indvirkning på den samlede eksponering af alectinib og M4. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig, når Alecensa administreres sammen med protonpumpehæmmere eller andre lægemidler, som øger gastrisk pH (fx H₂-receptorantagonister eller antacida).

Transportørers indvirkning på alectinibs fordeling

M4 er et P-gp-substrat. Da alectinib hæmmer P-gp, forventes det ikke, at samtidig administration af P-gp-hæmmere har relevant effekt på eksponeringen af M4.

Alectinibs indvirkning på andre lægemidler

P-gp-substrater

In vitro hæmmer alectinib og dets primære aktive metabolit, M4, efflux-transportøren P-glykoprotein (P-gp). Alectinib og M4 kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede P-gp-substrater. Hvis Alecensa administreres samtidig med P-gp-substrater (fx digoxin, dabigatranetexilat, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib og lapatinib) anbefales passende monitorering.

BCRP-substrater

In vitro hæmmer alectinib og M4 efflux-transportøren BCRP (brystcancer-resistensprotein). Alectinib og M4 kan derfor potentielt øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede BCRP-substrater. Hvis Alecensa administreres sammen med BCRP-substrater (fx methotrexat, mitoxantron, topotecan og lapatinib) anbefales passende monitorering.

CYP-substrater

In vitro viser Alectinib og M4 svag tidsafhængig hæmning af CYP3A4, og alectinib viser svagt induktionspotentiale for CYP3A4 og CYP2B6 ved kliniske koncentrationer.

Gentagne doser af alectinib 600 mg påvirkede ikke eksponeringen af midazolam (2 mg), et følsomt CYP3A-substrat. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig for samtidigt administrerede CYP3A-substrater.

Risiko for induktion af CYP2B6 og pregnan X-receptor (PXR)-regulerede enzymer ud over CYP3A4 kan ikke fuldstændigt udelukkes. Virkningen af samtidigt administrerede orale kontrceptiva kan være reduceret.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention

Fertile kvinder skal informeres om, at de skal undgå at blive gravide under behandling med Alecensa. Fertile kvindelige patienter, som får Alecensa, skal anvende højeffektiv prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter sidste dosis Alecensa.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Alecensa til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen kan Alecensa skade fostret, hvis det gives til en gravid kvinde. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Kvindelige patienter, som bliver gravide under behandling med Alecensa eller inden for 3 måneder efter sidste dosis Alecensa, skal kontakte lægen og bør informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om alectinib og dets metabolitter udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at amning vil indebære en risiko for den nyfødte/spædbarnet. Mødre bør frarådes at amme, mens de er i behandling med Alecensa.

Fertilitet

Der er ikke gennemført dyrestudier med henblik på at evaluere Alecensas indvirkning på fertilitet. I de generelle toksicitetsstudier er der ikke observeret negative virkninger på reproduktionsorganer hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alecensa påvirker i beskeden grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten skal udvise forsigtighed, når der føres motorkøretøj og betjenes maskiner, da symptomatisk bradykardi (fx synkope, svimmelhed, hypotension) eller synsforstyrrelser kan optræde under behandling med Alecensa (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Data beskrevet nedenfor afspejler Alecensa-eksponering hos 405 patienter med ALK-positiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft i et randomiseret fase-III klinisk studie (BO28984) og to enkeltarmede fase-II studier (NP28761, NP28673). Patienterne blev behandlet med den anbefalede dosis på 600 mg to gange dagligt.

I fase II studierne (NP28761, NP28673; n=253) var medianvarigheden af Alecensa-eksponering 11 måneder. I BO28984 (ALEX; n=152) var medianvarigheden af crizotinib-eksponering 10,7 måneder.

De hyppigste bivirkninger ($\geq 20\%$) var obstipation (35%), ødem (30%, inklusive perifert ødem, ødem, generaliseret ødem, øjenlågsødem, periorbitalt ødem, ansigtsødem og lokaliseret ødem) og myalgi (28%, inklusive myalgi og muskuloskeletale smerter).

Bivirkningsskema

Tabel 3 viser de bivirkninger, der er observeret i to kliniske fase II-studier NP28761 og NP28673, og i et klinisk fase III-studie (BO28984:ALEX) samt efter markedsføring, hos patienter, der fik Alecensa.

Bivirkningerne i tabel 3 præsenteres efter systemorganklasse og hyppighed, defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjældent ($< 1/10.000$). Inden for de enkelte systemorganklasser præsenteres bivirkningerne efter faldende hyppighed.

Tabel 3 Bivirkninger rapporteret i Alecensa studierne (NP28761, NP28673, BO28984; n=405) og efter markedsføring hos patienter, der fik Alecensa

Systemorganklasse Bivirkninger (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Alle grader (%)	Hyppighedskategori (alle grader)	Grad 3-4* (%)
Blod og lymfesystem			
Anæmi ¹⁾	17	Meget almindelig	3,0
Nervesystemet			
Dysgeusi ²⁾	5,2	Almindelig	0,2
Øjne			
Synsforstyrrelser ³⁾	8,6	Almindelig	0
Hjerte			
Bradykardi ⁴⁾	8,9	Almindelig	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Interstitiel lungesygdom/ pneumonitis	0,7	Ikke almindelig	0,2
Mave-tarm-kanalen			
Obstipation	35	Meget almindelig	0
Kvalme	19	Meget almindelig	0,5
Diarré	16	Meget almindelig	0,7
Opkastning	11	Meget almindelig	0,2
Stomatitis ⁵⁾	3,0	Almindelig	0
Lever			
Forhøjet bilirubin ⁷⁾	18	Meget almindelig	3,2
Forhøjet ASAT	15	Meget almindelig	3,7
Forhøjet ALAT	14	Meget almindelig	3,7
Forhøjet alkalisk fosfatase**	6,2	Almindelig	0,2
Lægemedelinduceret leverskade ⁵⁾	0,7	Ikke almindelig	0,7
Hud og subkutane væv			
Udslæt ⁸⁾	18	Meget almindelig	0,5
Øget lysfølsomhed	9,1	Almindelig	0,2
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Myalgi ⁹⁾	28	Meget almindelig	0,7
Forhøjet kreatinkinase i Blodet	10	Meget almindelig	3,2
Nyrer og urinveje			
Forhøjet kreatinin i blodet	7,2	Almindelig	0,7*
Akut nyreskade	1,0	Almindelig	1,0*

Systemorganklasse Bivirkninger (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Alle grader (%)	Hyppighedskategori (alle grader)	Grad 3-4* (%)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Ødem ¹⁰⁾	30	Meget almindelig	0,7
Undersøgelser			
Vægtstigning	12	Meget almindelig	0,7

* Inklusiv en bivirkning af grad 5

** Forhøjet alkalisk fosfatase blev rapporteret i perioden efter markedsføring og i pivotale fase II og fase III kliniske studier. ¹⁾ inkluderer tilfælde af anæmi og nedsat hæmoglobin

²⁾ inkluderer tilfælde af dysgeusi og hypogeusi

³⁾ inkluderer tilfælde af sløret syn, nedsat syn, mouches volantes, nedsat synsskarphed, astenopi og diplopi

⁴⁾ inkluderer tilfælde af bradykardi og sinusbradykardi

⁵⁾ inkluderer tilfælde af stomatitis og mundsår

⁶⁾ inkluderer tilfælde af forhøjet bilirubin i blod, hyperbilirubinæmi og forhøjet konjugeret bilirubin

⁷⁾ inkluderer to patienter med rapporteret lægemiddelinduceret leverskade (MedDRA-term) samt en patient med rapporteret grad 4 stigninger i ASAT og ALAT, som havde dokumenteret lægemiddelinduceret leverskade ved leverbiopsi

⁸⁾ inkluderer tilfælde af udslæt, makulopapuløst udslæt, acneiform dermatitis, erytem, generaliseret udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, makuløst udslæt og eksfolierende udslæt

⁹⁾ inkluderer tilfælde af myalgi og muskuloskeletale smerter

¹⁰⁾ inkluderer tilfælde af perifert ødem, ødem, generaliseret ødem, øjenlågsødem, periorbitalt ødem, ansigtødem og lokaliseret ødem

Beskrivelse af udvalgte lægemiddelbivirkninger

Sikkerhedsprofilen af Alecensa var generelt tilsvarende i det pivotale fase III kliniske studie BO28984 (ALEX) og i fase II-studier (NP28761, NP28673).

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Der er observeret tilfælde af svær interstitiel lungesygdom/pneumonitis hos patienter behandlet med Alecensa. I studierne (NP28761, NP28673, BO28984) oplevede 1 ud af 405 patienter behandlet med Alecensa (0,2%) interstitiel lungesygdom af grad 3. Dette medførte seponering af Alecensa. I det fase-III kliniske studie BO28984 blev interstitiel lungesygdom /pneumonitis ikke observeret hos patienter, som fik Alecensa, mens 2,0 % af patienterne, som fik crizotinib, oplevede dette. Der var ingen dødelige tilfælde af interstitiel lungesygdom i de kliniske studier. Patienterne skal monitoreres for pulmonale symptomer indikative for pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hepatotoksicitet

I studierne (NP28761, NP28673, BO28984) havde 2 patienter grad 3-4 ASAT/ALAT-stigninger med dokumenteret lægemiddelinduceret leverskade ved leverbiopsi. Yderligere oplevede en patient en bivirkning af grad 4 i form af lægemiddelinduceret leverskade. I to af tilfældene medførte dette til en seponering af Alecensa. I studierne (NP28761, NP28673, BO28984) er der rapporteret bivirkninger i form af forhøjet ASAT og ALAT hos henholdsvis 15% og 14% af patienterne behandlet med Alecensa. Størstedelen af disse bivirkninger var af grad 1 og 2. Bivirkninger af grad ≥ 3 blev rapporteret hos henholdsvis 3,7% og 3,7% af patienterne. Bivirkningerne opstod som regel inden for de første 3 behandlingsmåneder, var oftest

forbigående og forsvandt ved midlertidig afbrydelse af Alecensa-behandlingen (rapporteret for henholdsvis 1,5% og 3,0% af patienterne) eller dosisreduktion (henholdsvis 2,2% og 1,2%). Henholdsvis 1,2% og 1,5% af patienterne seponerede Alecensa på grund af forhøjet ASAT og ALAT.

I det fase-III kliniske studie BO28984 blev der observeret stigninger af ALAT eller ASAT af grad 3 eller 4 hos 5% af patienterne, som fik Alecensa, versus 15% og 11% af patienterne, som fik crizotinib.

Der er rapporteret forhøjet bilirubin hos 18% af patienterne behandlet med Alecensa i de kliniske studier (NP28761, NP28673; BO28984). Størstedelen af tilfældene var af grad 1 og 2; grad 3-tilfælde blev rapporteret hos 3,2% af patienterne. Tilfældene opstod som regel inden for de første 3 behandlingsmåneder, var oftest forbigående og de fleste forsvandt ved dosisændring. Forhøjet bilirubin forårsagede dosisændringer hos 5,2% af patienterne og forhøjet bilirubin forårsagede seponering af Alecensa behandling hos 1,5% af patienterne. Forhøjelser af bilirubin af grad 3 eller 4 forekom hos 3,3% af patienterne, som fik Alecensa, mens ingen af patienterne, som fik crizotinib, oplevede dette i fase-III studiet BO28984.

Samtidig stigning i ALAT eller ASAT ≥ 3 gange øvre referencegrænse og total-bilirubin ≥ 2 gange øvre referencegrænse med samtidig normal alkalisk fosfatase sås hos 1 patient behandlet med Alecensa i kliniske studier.

Patienternes leverfunktion bør monitoreres, inklusive ALAT, ASAT og total-bilirubin, som beskrevet i pkt. 4.4, og afvigelser håndteres som anbefalet i pkt. 4.2.

Bradykardi

Tilfælde af bradykardi (8,9%) af grad 1 eller 2 er rapporteret hos patienter, der i kliniske studier (NP28761, NP28673, BO28984) har været behandlet med Alecensa. Ingen patienter havde tilfælde af grad ≥ 3 . 66 ud af 365 patienter (18%) behandlet med Alecensa havde en post-dosis hjertefrekvens på under 50 slag per minut. I det fase-III kliniske studie BO28984 havde 15% af patienterne, som fik Alecensa, en post-dosis hjertefrekvens på under 50 slag per minut versus 20% af patienterne, som fik crizotinib. Patienter, som udvikler symptomatisk bradykardi, skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2 og 4.4. Alecensa blev ikke seponeret på grund af bradykardi.

Svær myalgi og forhøjet kreatinkinase

Der er rapporteret tilfælde af myalgi (28%), herunder myalgi-hændelser (22%) og muskuloskeletale smerter (7,4%) hos patienter, der i de kliniske studier (NP28761, NP28673, BO28984) er behandlet med Alecensa. De fleste af tilfældene var af grad 1 eller 2; tre patienter (0,7%) havde en grad 3-bivirkning. Dosisjustering af Alecensa på grund af disse bivirkninger var kun nødvendig hos to patienter (0,5%). Alecensa blev ikke seponeret på grund af myalgi. Der er i studierne (NP28761, NP28673, BO28984) også registreret stigning i kreatinkinase hos 43% af 362 patienter med tilgængelige bestemmelser af kreatinkinase. Forekomst af grad 3-stigning i kreatinkinase var 3,7%. Mediantiden til grad 3-stigning i kreatinkinase var 14 dage i de kliniske studier (NP28761, NP28673, BO28984). Stigning i kreatinkinase var årsag til dosisjustering hos 3,2% af patienterne. Alecensa blev ikke seponeret på grund af stigning i kreatinkinase. Svær myalgi er ikke rapporteret i det kliniske studie BO28984. I det pivotale fase-III kliniske studie BO28984 (ALEX) var stigning i kreatinkinase af grad 3 rapporteret hos 2,6% af patienter, som fik Alecensa og hos 1,3% af patienterne, som fik crizotinib. Mediantiden til kreatinkinase stigning af grad 3 var henholdsvis 27,5 dage versus 369 dage.

Gastrointestinale bivirkninger

Obstipation (35%), kvalme (19%), diarré (16%) og opkastning (11%) var de hyppigst rapporterede gastrointestinale bivirkninger. I de fleste tilfælde var disse bivirkninger af let eller moderat sværhedsgrad. Der blev rapporteret grad 3-tilfælde af diarré (0,7%), kvalme (0,5%) og opkastning (0,2%). Alecensa blev ikke seponeret på grund af disse bivirkninger. Mediantiden til debut af obstipation, kvalme, diarré og/eller opkastning i de kliniske studier (NP28761, NP28673, BO28984) var 21 dage. Frekvensen af disse bivirkninger faldt efter den første måneds behandling. I det fase-III kliniske studie BO28984 oplevede en patient (0,2%) kvalme af grad 4 i Alecensa-armen og forekomsten af kvalme, opkastning og diarré af grad 3-4 var henholdsvis 3,3%, 3,3% og 2,0% i crizotinib-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dkmailto:

4.9 Overdosering

Patienter, som oplever overdosering, skal monitoreres tæt, og generel understøttende behandling bør initieres. Der er ingen specifik antidot mod overdosering med Alecensa.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere; ATC-kode: L01XE36.

Virkningsmekanisme

Alectinib er en yderst selektiv og potent hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase. I prækliniske studier har hæmning af ALK-tyrosinkinase-aktivitet medført blokering af de efterfølgende signalveje, inklusive STAT 3 og PI3K/AKT og induktion af tumorcelledød (apoptose).

Alectinib har udvist *in vitro* og *in vivo* aktivitet mod muterede former af ALK-enzymet, inklusive de mutationer, der forårsager resistens over for crizotinib. Den primære metabolit af alectinib (M4) har udvist tilsvarende potens og aktivitet *in vitro*.

Baseret på prækliniske data er alectinib ikke substrat for p-glykoprotein eller BCRP, der begge er efflux-transportører i blod-hjerne-barrieren, og kan derfor passere til og tilbageholdes i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

Tidligere ubehandlede patienter

Sikkerhed og virkning af Alecensa er undersøgt i et globalt, randomiseret, åbent, klinisk fase III-studie (BO28984, ALEX) med tidligere ubehandlede, ALK-positiv patienter med ikke-småcellet lungekræft. Patienterne skulle have positiv central vævsprøvetest for ALK-proteinekspression ved Ventana anti-ALK (D5F3) immunhistokemi (IHC), inden de kunne randomiseres i studiet.

Ialt blev 303 patienter inkluderet i fase III-studiet; 151 patienter blev randomiseret til crizotinib-armen og 152 patienter til Alecensa-armen, hvor de fik Alecensa oralt, i den anbefalede dosis på 600 mg, 2 gange dagligt.

Stratifikationsfaktorer for randomisering var ECOG PS (0/1 vs. 2), race (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og CNS-metastaser ved *baseline* (ja vs. nej). Det primære endepunkt i studiet var at påvise bedre effekt af Alecensa versus crizotinib på baggrund af progressionsfri overlevelse efter investigators vurdering baseret på RECIST 1.1. *Baseline*-demografi og sygdoms karakteristika for Alecensa var medianalder på 58 år (54 år for crizotinib), 55% kvinder (58% for crizotinib), 55% ikke-asiatiske (54% for crizotinib), 61% der aldrig havde røget (65% for crizotinib), 93% med ECOG PS 0 eller 1 (93% for crizotinib), 97% med stadie IV-sygdom (96% for crizotinib), 90% med adenocarcinomhistologi (94% for crizotinib), 40% med CNS-metastaser ved *baseline* (38% for crizotinib) og 17% som tidligere havde fået CNS-strålebehandling (14% for crizotinib).

Studiet opfyldte det primære endepunkt ved den primære analyse, hvor der påvist en statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse, vurderet af investigator. Effektdata opsummeres i Tabel 4 og Kaplan-Meier-kurven for progressionsfri overlevelse vurderet af investigator er vist i Figur 1.

Table 4 Overview of efficacy results from study BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Medianvarighed af opfølgning (måneder)	17,6 (interval 0,3 – 27,0)	18,6 (interval 0,5 – 29,0)
Primær effektparameter		
Progressionsfri overlevelse (investigator)		
Antal patienter med hændelse n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Median (måneder)	11,1	NE
[95% konfidensinterval]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
<i>Hazardratio</i>		0,47
[95% konfidensinterval]		[0,34; 0,65]
Stratificeret log-rank p-værdi		p < 0,0001
Sekundære effektparametre		
Progressionsfri overlevelse (uafhængig bedømmelseskomité)*		
Antal patienter med hændelse n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Median (måneder)	10,4	25,7
[95% konfidensinterval]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
<i>Hazardratio</i>		0,50
[95% konfidensinterval]		[0,36; 0,70]
Stratificeret log-rank p-værdi		p < 0,0001
Tid til CNS-progression (uafhængig bedømmelseskomité)*, **		
Antal patienter med hændelse n [%]	68 (45%)	18 (12%)
Årsagsspecifik <i>Hazardratio</i>		0,16
[95% konfidensinterval]		[0,10; 0,28]
Stratificeret log-rank p-værdi		p < 0,0001
Kumulativ incidens af CNS- progression ved 12 måneder (uafhængig bedømmelseskomité)	41,4%	9,4%
[95% konfidensinterval]	[33,2; 49,4]	[5,4; 14,7]
Objektiv responsrate (investigator)*, ***		
Respondere n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95% konfidensinterval]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Samlet overlevelse*		
Antal patienter med hændelse n [%]*	40 (27%)	35 (23%)
Median (måneder)	NE	NE
[95% konfidensinterval]	[NE; NE]	[NE; NE]
<i>Hazardratio</i>	0,76	
[95% konfidensinterval]	[0,48; 1,20]	
Varighed af respons (investigator)	N=114	N=126
Median (måneder)	11,1	NE
[95 % konfidensinterval]	[7,9; 13,0]	[NE; NE]
CNS-objektiv responsrate for patienter med målbare CNS- metastaser ved <i>baseline</i>	N=22	N=21
CNS-respondere n (%)	11 (50,0%)	17 (81,0%)
[95% konfidensinterval]	[28,2; 71,8]	[58,1; 94,6]
CNS-komplet respons n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-varighed af respons; median (måneder)	5,5	17,3
[95% konfidensinterval]	[2,1; 17,3]	[14,8; NE]
CNS-objektiv responsrate for patienter med målbare og ikke-målbare CNS-metastaser ved <i>baseline</i> (uafhængig bedømmelseskomité)	N=58	N=64
CNS-respondere n (%)	15 (25,9%)	38 (59,4%)
[95% konfidensinterval]	[15,3; 39,0]	[46,4; 71,5]
CNS-komplet respons n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-varighed af respons; median (måneder)	3,7	NE
[95% konfidensinterval]	[3,2; 6,8]	[17,3; NE]

* Sekundære nøgle-endepunkter i det hierakiske testforløb

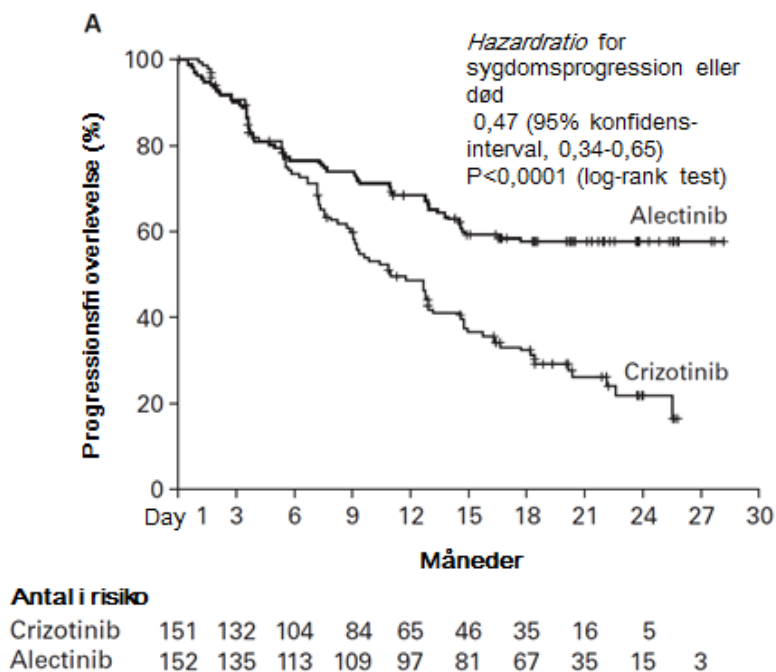
** Konkurrerende risikoanalyse af CNS-progression, systemisk progression og død som konkurrerende hændelser

*** 2 patienter i crizotinib-armen og 6 patienter i alectinib-armen havde komplet respons

CNS = centralnervesystem, NE = ikke-estimerbar;

Fordele mht. progressionsfri overlevelse var ensartet for patienter med CNS-metastaser ved *baseline* (*hazardratio* = 0,40; 95% konfidensinterval : 0,25-0,64, median progressionsfri overlevelse for Alecensa = NE, 95% konfidensinterval: 9,2-NE, median progressionsfri overlevelse for crizotinib = 7,4 måneder, 95% konfidensinterval: 6,6-9,6) og uden CNS-metastaser ved *baseline* (*hazardratio* = 0,51; 95% konfidensinterval: 0,33-0,80; median progressionsfri overlevelse for Alecensa = NE, 95% konfidensinterval: NE, NE, median progressionsfri overlevelse for crizotinib = 14,8 måneder, 95% konfidensinterval: 10,8-20,3), hvilket indikerer, at Alecensa i begge subgrupper er forbundet med større fordele end crizotinib.

Figur 1: Kaplan Meier-plot af progressionsfri overlevelse vurderet af investigator i BO28984 (ALEX)



Patienter, der tidligere er behandlet med crizotinib

Alecensas sikkerhed og virkning hos patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, der tidligere er behandlet med crizotinib, er undersøgt i to kliniske fase I/II-studier (NP28673 og NP28761).

NP28673

Studie NP28673 var et enkeltarmet fase I/II-multicenterstudie med patienter med ALK-positiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft, der har oplevet progression under tidligere crizotinibbehandling. Udover crizotinib kunne patienterne tidligere have været behandlet med kemoterapi. I alt 138 patienter blev inkluderet i studiets fase II-del, hvor de fik Alecensa oralt i den anbefalede dosis på 600 mg to gange dagligt.

Det primære endepunkt var at evaluere virkningen af Alecensa ved objektiv responsrate, bedømt af en central uafhængig bedømmelseskomité ved anvendelse af RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1, i hele populationen (med og uden tidligere behandling med cytotoxisk kemoterapi). Det co-primære endepunkt var at evaluere objektiv responsrate, bedømt af uafhængig bedømmelseskomité ved anvendelse af RECIST, version 1.1, hos patienter, der tidligere havde været behandlet med cytotoxisk kemoterapi. Med en lavere konfidensgrænse for den estimerede objektive responsrate over den præspecificerede tærskel på 35% ville der opnås et statistisk signifikant resultat.

De patientdemografiske data svarede til data for en ikke-småcellet lungekræft ALK-positiv population. De demografiske karakteristika for den samlede studiepopulation var 67% kaukasere, 26% asiater og 56% kvinder; medianalderen var 52 år. Størstedelen af patienterne havde ikke røget (70%). Patienternes ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ved *baseline* var 0 eller 1 hos 90,6% af patienterne og 2 hos 9,4% af patienterne. Ved inklusion i studiet var 99% af patienterne i stadie IV, 61%

havde hjernemetastaser, og 96% af patienterne havde tumorer klassificeret som adenokarcinomer. Blandt de inkluderede patienter havde 20% oplevet progression under tidligere behandling med crizotinib alene, og 80% havde oplevet progression under tidligere behandling med crizotinib og mindst én kemoterapibehandling.

Studie NP28761

Studie NP28761 var et enkeltarmet fase I/II-multicenterstudie med patienter med ALK-positiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft, der har oplevet progression under behandling med crizotinib. Udover crizotinib kunne patienterne tidligere have været behandlet med kemoterapi. I alt 87 patienter blev inkluderet i studiets fase II-del, hvor de fik Alecensa oralt i den anbefalede dosis på 600 mg to gange dagligt.

Det primære endepunkt var at evaluere virkning af Alecensa ved objektiv responsrate, bedømt af en central uafhængig bedømmelseskomité ved anvendelse af RECIST, version 1.1. Med en lavere konfidensgrænse for den estimerede objektive responsrate over den præspecificerede tærskel på 35% ville der opnås et statistisk signifikant resultat.

De patientdemografiske data svarede til data for en ikke-småcellet lungekræft ALK-positiv population. De demografiske karakteristika for den fulde studiepopulation var 84% var kaukasere, 8% asiater og 55% kvinder; medianalderen var 54 år. Størstedelen af patienterne havde ikke røget (62%). Patienternes ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 eller 1 hos 89,7% af patienterne og 2 hos 10,3% af patienterne. Ved inklusion i studiet var 99% af patienterne i stadie IV, 60% havde hjernemetastaser og 94% af patienterne havde tumorer klassificeret som adenokarcinomer. Blandt de inkluderede patienter havde 26% oplevet progression under tidligere behandling med crizotinib alene og 74% progression under tidligere behandling med crizotinib og mindst én kemoterapibehandling.

De primære virkningsresultater fra studie NP28673 og NP28761 præsenteres i Tabel 5. Tabel 6 indeholder en oversigt over en poollet analyse af CNS-endepunkter.

Tabel 5 Virkningsresultater fra studie NP28673 og NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg 2 gange dagligt	NP28761 Alecensa 600 mg 2 gange dagligt
Median-varighed af opfølgning (måneder)	21 (interval 1-30)	17 (interval 1-29)
Primære virkningsparametre		
Objektiv responsrate (uafhængig bedømmelseskomité) i RE-populationen Respondere N (%) [95% konfidensinterval]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
Objektiv responsrate (uafhængig bedømmelseskomité) hos patienter tidligere behandlet med kemoterapi Respondere N (%) [95% konfidensinterval]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Sekundære virkningsparametre		
Varighed af respons (uafhængig bedømmelseskomité) Antal patienter med hændelse N (%) Median (måneder) [95% konfidensinterval]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
Progressionsfri overlevelse (uafhængig bedømmelseskomité) Antal patienter med hændelse N (%) Median varighed (måneder) [95% konfidensinterval]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

NE = kan ikke estimeres, RE = respons kan evalueres

^a16 patienter havde ikke målbar sygdom ved *baseline* vurderet af uafhængig bedømmelseskomité og kunne ikke inkluderes i populationen, der evalueredes for respons.

^b20 patienter havde ikke målbar sygdom ved *baseline* vurderet af uafhængig bedømmelseskomité og kunne ikke inkluderes i populationen, der evalueredes for respons.

De objektive responsrater i studierne NP28673 og NP28761 var konsistente på tværs af subgrupper med hensyn til patienternes *baseline*-karakteristika som alder, køn, race, ECOG-performancestatus, metastaser i centralnervesystemet (CNS) og tidligere behandling med kemoterapi, særligt når man tager det lille antal patienter i nogle subgrupper i betragtning.

Tabel 6 Resumé af pooled analyse af CNS-endepunkter fra studie NP28673 og NP28761

CNS-parametre (NP28673 og NP28761)	Alecensa 600 mg, 2 gange dagligt
Patienter med målbare CNS-læsioner ved <i>baseline</i>	N= 50
CNS objektiv responsrate (uafhængig bedømmelseskomité)	32 (64,0%)
Respondere (%)	[49,2%; 77,1%]
[95% konfidensinterval]	11 (22,0%)
Komplet respons	21 (42,0%)
Partielt respons	
	N=32
CNS varighed af respons (uafhængig bedømmelseskomité)	18 (56,3%)
Antal patienter med hændelse (%)	11,1
Median (måneder)	[7,6; NE]
[95% konfidensinterval]	

NE= kan ikke estimeres

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Alecensa i alle undergrupper af den pædiatriske population ved lungekræft (småcellet og ikke-småcellet karcinom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske parametre for alectinib og den vigtigste aktive metabolit (M4) er karakteriseret hos patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft og raske frivillige. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var de geometrisk gennemsnitlige (variationskoefficient %) C_{max} , C_{min} og AUC_{0-12t} for alectinib ved *steady state* henholdsvis ca. 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) og 7.430 ng·time/ml (45,7%). De geometrisk gennemsnitlige C_{max} , C_{min} og AUC_{0-12t} for M4 ved *steady state* var henholdsvis ca. 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) og 2.810 ng·time/ml (45,9%).

Absorption

Efter oral administration af 600 mg 2 gange dagligt til patienter med ALK-positiv ikke småcellet lungekræft i forbindelse med et måltid absorberes alectinib, og T_{max} nås efter 4-6 timer.

Ved vedvarende dosering af alectinib 600 mg 2 gange dagligt nås *steady state* inden for 7 dage. Akkumuleringsratio ved 600 mg 2 gange dagligt var ca. 6-fold. En farmakokinetisk populationsanalyse understøtter dosisproportionalitet for alectinib ved doser på 300-900 mg administreret i forbindelse med et måltid.

Den absolutte biotilgængelighed af alectinib-kapsler, taget i forbindelse med et måltid, var 36,9% (90% konfidensinterval: 33,9%; 40,3%) hos raske frivillige.

Efter administration af en enkelt oral dosis på 600 mg sammen med et fedt- og kalorierigt måltid steg alectinib- og M4-eksponeringen ca. 3-fold i forhold til ved fastende tilstand (se pkt. 4.2).

Fordeling

Alectinib og den vigtigste metabolit M4 bindes i udstrakt grad til humane plasmaproteiner (>99%), uafhængigt af koncentrationen af det aktive stof. Gennemsnitlig *in vitro* humant blod:plasma-koncentrationsratio for alectinib og M4 er henholdsvis 2,64 og 2,50 ved klinisk relevante koncentrationer. Det geometriske gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* (V_{ss}) for alectinib efter i.v.-administration er 475 l, hvilket indikerer udtalt vævsfordeling.

Baseret på *in vitro*-data er alectinib ikke et P-gp-substrat. Alectinib og M4 er ikke BCRP-substrater eller substrater for organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1/B3.

Biotransformation

In vitro metabolismestudier har vist, at CYP3A4 er det CYP-isozym, der primært er ansvarligt for metaboliseringen af alectinib og hovedmetabolitten M4. Det estimeres at bidrage med 40-50% af alectinib-metaboliseringen. Resultater fra et humant massebalancestudie har vist, at alectinib og M4 er de vigtigste cirkulerende lægemiddeldele i plasma; de redegør for ca. 76% af den totale radioaktivitet i plasma. Den geometriske gennemsnitlige metabolit:moderstof-ratio ved *steady state* er 0,399.

Metabolitten M1b er detekteret som en mindre væsentlig metabolit *in vitro* og i plasma hos raske frivillige. Dannelse af M1b-metabolitten og dens mindre væsentlige M1a-isomer katalyseres sandsynligvis af en kombination af CYP-isozymer (også andre isozymer end CYP3A) og aldehyddehydrogenase (ALDH)-enzymer.

In vitro studier viser, at hverken alectinib eller den aktive hovedmetabolit (M4) hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer. *In vitro* hæmmede alectinib ikke OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2 ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis ^{14}C -mærket alectinib til raske frivillige udskiltes størstedelen af radioaktiviteten i fæces (gennemsnitlig genfindelse 97,8%) med minimal udskillelse i urinen (gennemsnitlig genfindelse 0,46%). Henholdsvis 84% og 5,8% af dosis udskiltes som uomdannet alectinib og M4.

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var alectinibs tilsyneladende clearance (CL/F) 81,9 l/time. Det geometriske gennemsnit af estimaterne for alectinibs individuelle halveringstid var 32,5 time. De tilsvarende værdier for M4 var henholdsvis 217 l/time og 30,7 timer.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

En ubetydelig del af alectinib og den aktive metabolit M4 udskilles uomdannet i urinen (<0,2% af dosis). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse svarer eksponeringen af alectinib og M4 hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion til eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion. Alectinibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Da alectinib primært metaboliseres i leveren kan nedsat leverfunktion øge plasmakoncentrationen af alectinib og/eller den primære metabolit M4. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse svarer eksponeringen af alectinib og M4 hos patienter med let nedsat leverfunktion til eksponeringen hos patienter med normal leverfunktion.

Efter administration af en enkelt oral dosis af 300 mg alectinib til forsøgspersoner med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion var alectinibs C_{max} det samme og AUC_{inf} var 2,2 gange højere sammenlignet med disse parametre hos tilsvarende raske forsøgspersoner. C_{max} og AUC_{inf} for M4 var henholdsvis 39% og 34 % lavere

og resulterede i at den samlede eksponering af alectinib og M4 (AUC_{inf}) var 1,8 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med eksponeringen hos tilsvarende raske forsøgspersoner.

Studiet vedrørende nedsat leverfunktion inkluderede også en gruppe med moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion og viste begrænset højere eksponering af alectinib hos denne gruppe sammenlignet med eksponeringen hos tilsvarende raske forsøgspersoner. Forsøgspersonerne i Child Pugh B-gruppen havde dog generelt ikke unormale værdier af bilirubin, albumin eller prothrombin-tid, som tyder på, at de ikke fuldt ud repræsenterer individer med moderat nedsat leverfunktion med nedsat metabolisk kapacitet.

Virkning i relation til alder, kropsvægt, race og køn

Alder, kropsvægt, race og køn påvirkede ikke den systemiske eksponering af alectinib og M4 i betydelig grad. Spændet i kropsvægt for patienter inkluderet i kliniske studier er 36,9-123 kg. Der foreligger ingen data for patienter med ekstrem kropsvægt (>130 kg) (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der er ikke gennemført karcinogenicitetsstudier med henblik på at undersøge Alecensas karcinogene potentiale.

Mutagenicitet

Alectinib var ikke mutagent *in vitro* i en bakteriel tilbage mutationstest (Ames), men inducerede en svag stigning i numeriske afvigelser i den cytogene *in vitro* test i kinesiske hamsterlunge (CHL)-celler med metabolisk aktivering og i mikronuklei i en mikronukleustest i knoglemarv fra rotter. Mekanismen bag mikronukleus-induktion var abnorm kromosomsegregering (aneugenicitet) og ikke en klastogen påvirkning af kromosomer.

Nedsat fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr med henblik på at evaluere effekten af Alecensa. I generelle toksikologiske studier er der ikke observeret indvirkning på hanners eller hunners reproduktionsorganer. Disse studier er udført med rotter og aber eksponeret for doser svarende til eller højere end henholdsvis 2,6 og 0,5 gange den humane eksponering, målt ved AUC, ved den anbefalede dosis på 600 mg 2 gange dagligt.

Teratogenicitet

Alectinib forårsagede embryo-føtal toksicitet hos drægtige rotter og kaniner. Hos drægtige rotter forårsagede alectinib totalt embryo-føtal tab (abort) ved eksponeringer 4,5 gange den humane eksponering (AUC) samt små fostre med forsinket ossifikation og mindre organmisdannelser ved eksponeringer 2,7 gange den humane eksponering (AUC). Hos drægtige kaniner forårsagede alectinib embryo-føtal tab, små fostre og øget forekomst af skeletale variationer ved eksponeringer 2,9 gange den humane eksponering (AUC) ved den anbefalede dosis.

Andet

Alectinib absorberer UV-lys mellem 200 og 400 nm og har udvist fototoksisk potentiale i en *in vitro* lyssikkerhedstest efter UVA-bestråling af dyrkede musefibroblaster.

I toksikologiske studier med gentagen dosering til rotter og aber omfattede målorganer ved klinisk relevant eksponering bl.a. det erythropoietiske system, gastrointestinalkanalen samt lever og galdeveje.

Der er observeret abnorm erythrocytmorfologi ved eksponeringer svarende til eller højere end 10-60% af den humane eksponering (AUC) ved den anbefalede dosis. Proliferativ zoneudvidelse i den gastrointestinale mucosa sås hos begge arter ved eksponeringer svarende til eller højere end 20-120% af den humane eksponering (AUC) ved den anbefalede dosis. Forhøjet hepatisk alkalisk fosfatase (ALP) og konjugeret bilirubin såvel som vakuolation/degeneration/nekrose af galdevejsepitel og forstørrelse/fokal nekrose af

hepatocytter blev observeret hos rotter og/eller aber ved eksponeringer svarende til eller højere end 20-30% af den humane eksponering (AUC ved den anbefalede dosis).

En let hypotensiv effekt er observeret hos aber ved eksponeringer nogenlunde svarende til den klinisk relevante eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Lactosemonohydrat
Hydroxypropylcellulose
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Carmellosecalcium

Kapselskal

Hypromellose
Carrageenan
Kaliumchlorid
Titandioxid (E171)
Majsstivelse
Carnaubavoks

Prægeblæk

Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Indigocarminaluminium lake (E132)
Carnaubavoks
Hvid shellac
Glycerylmonooleat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blisterpakning:
Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod fugt.

Beholder:
Opbevares i originalpakningen og hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blisterkort med 8 hårde kapsler.

Pakningsstørrelse: 224 (4 pakker a 56) hårde kapsler.

HDPE beholder med børnesikret lukning og et integreret tørremiddel.

Pakningsstørrelse: 240 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1169/001

EU/1/16/1169/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. februar 2017

Dato for fornyelse af tilladelsen: 1. december 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. april 2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.