

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alecensa 150 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller alektinibhydroklorid motsvarande 150 mg alektinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 33,7 mg laktos (som monohydrat) och 6 mg natrium (som natriumlaurilsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Vit hård kapsel, 19,2 mm lång, med "ALE" tryckt med svart bläck på överdelen och "150 mg" tryckt med svart bläck på underdelen.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alecensa är indicerat som monoterapi för första linjens behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Alecensa är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Alecensa bör initieras och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

En validerad ALK-analys krävs för att identifiera ALK-positiva patienter med NSCLC. ALK-positiv NSCLC ska fastställas innan behandling med Alecensa inleds.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Alecensa är 600 mg (fyra 150 mg kapslar) två gånger dagligen tillsammans med föda (total dygnsdos 1200 mg).

Patienter med underliggande gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) bör få en startdos på 450 mg två gånger dagligen tillsammans med föda (total dygnsdos 900 mg).

Behandlingens längd

Behandling med Alecensa ska pågå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Alecensa missas kan patienten ta denna dos, om inte nästa dos ska tas inom 6 timmar. Patienter ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en missad dos. Om patienten kräks efter att ha tagit en dos av Alecensa ska nästa dos tas vid den schemalagda tiden.

Dosjusteringar

Hantering av biverkningar kan kräva dosreduktion, tillfälligt uppehåll eller utsättande av behandlingen med Alecensa. Dosen av Alecensa bör minskas i steg om 150 mg två gånger dagligen baserat på tolerabilitet. Behandling med Alecensa ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar 300 mg två gånger dagligen.

Rekommendationer för dosjustering ges i tabell 1 och 2 nedan.

Tabell 1 Dosreduktionsschema

Dosreduktionsschema	Dos
Dos	600 mg två gånger dagligen
Första dosreduktion	450 mg två gånger dagligen
Andra dosreduktion	300 mg två gånger dagligen

Tabell 2 Rekommendationer för dosändring vid specifika biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8)

CTCAE grad	Alecensabehandling
ILS/pneumonit av alla svårighetsgrader	Avbryt omedelbart och avsluta Alecensabehandlingen permanent om inga andra möjliga orsaker till ILS/pneumonit har identifierats.
Förhöjt ALAT eller ASAT av grad ≥ 3 (> 5 gånger övre normalgräns [ULN]) med totalbilirubin ≤ 2 gånger ULN	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till ursprungsvärdet eller $\leq$ grad 1 (≤ 3 gånger ULN), behandlingen återupptas därefter med reducerad dos (se tabell 1).
Förhöjt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 (> 3 gånger ULN) med förhöjt totalbilirubin > 2 gånger ULN i frånvaro av kolestas eller hemolys	Avsluta Alecensabehandlingen permanent.
Bradykardi ^a grad 2 eller grad 3 (symtomatisk, kan vara svår och medicinskt signifikant, medicinsk intervention indicerat)	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till $\leq$ grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 slag per minut (bpm). Utvärdera samtidiga läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel. Om ett samtidigt administrerat läkemedel identifieras som bidragande och detta sätts ut, eller

CTCAE grad	Alecensabehandling
	dosen justeras, återupptas tidigare dos vid återhämtning till $\leq$ grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 bpm. Om inget samtidigt administrerat läkemedel identifieras som bidragande, eller om samtidigt administrerat läkemedel som bidrar inte avslutas eller dosen ändras, återupptas behandling med reducerad dos (se tabell 1) vid återhämtning till $\leq$ grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 bpm.
Bradykardi ^a grad 4 (livshotande konsekvenser, akut intervention indicerat)	Avsluta behandlingen permanent om inget samtidigt administrerat läkemedel som bidrar identifieras. Om ett samtidigt administrerat läkemedel identifieras som bidragande och detta sätts ut, eller dosen justeras, återupptas Alecensa med reducerad dos (se tabell 1) vid återhämtning till $\leq$ grad 1 (asymtomatisk) bradykardi eller en hjärtfrekvens på ≥ 60 bpm, med frekvent uppföljning som kliniskt indikerat. Permanent utsättning vid återfall.
Förhöjt CK > 5 gånger ULN	Tillfälligt uppehåll i behandlingen tills återhämtning till utgångsvärdet eller till $\leq 2,5$ gånger ULN, återuppta därefter behandling med samma dos.
Förhöjt CK > 10 gånger ULN eller andra förekomst av förhöjt CK > 5 gånger ULN	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning till utgångsvärdet eller till $\leq 2,5$ gånger ULN, återuppta därefter behandling med reducerad dos enligt tabell 1.
Hemolytisk anemi med hemoglobin <10 g/dl (grad ≥ 2)	Tillfälligt uppehåll tills återhämtning, återuppta sedan behandlingen med reducerad dos (se tabell 1).

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; CK = kreatinfosfokinas; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILS = interstitiell lungsjukdom; ULN = övre normalgräns (upper limit of normal)

^a Hjärtfrekvens lägre än 60 slag per minut (bpm).

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av startdosen krävs för patienter med underliggande lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Patienter med underliggande gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) bör få en startdos på 450 mg två gånger dagligen (total dygnsdos 900 mg) (se avsnitt 5.2). För alla patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas lämplig övervakning (t.ex. att följa leverstatus), se avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Alecensa har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Eftersom elimineringen av alektinib via njurarna är försumbar, krävs ingen dosjustering hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥65 år)

De begränsade säkerhets- och effektdata för Alecensa hos patienter som är 65 år eller äldre tyder inte på att dosjustering krävs hos äldre patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga tillgängliga data på patienter över 80 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Alecensa för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Extrem kroppsvikt (>130 kg)

Även om farmakokinetiska (PK) simuleringar för Alecensa inte tyder på en låg exponering hos patienter med extrem kroppsvikt (dvs. >130 kg), distribueras alektinib i stor omfattning. I kliniska studier med alektinib inkluderades patienter med en spridning av kroppsvikt mellan 36,9-123 kg. Det finns inga tillgängliga data på patienter med kroppsvikt över 130 kg.

Administreringssätt

Alecensa är för oral användning. De hårda kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas eller lösas upp. De måste tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot alektinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumonit

Fall av ILS/pneumonit har rapporterats i kliniska prövningar med Alecensa (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på lungsymtom som tyder på pneumonit. Alecensa ska omedelbart avbrytas hos patienter som diagnostiserats med ILS/pneumonit och ska avslutas permanent om inga andra potentiella orsaker till ILS/pneumonit har identifierats (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet

Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) högre än 5 gånger övre normalgräns samt bilirubinförhöjningar mer än 3 gånger övre normalgräns har förekommit hos patienter i pivotala kliniska prövningar med Alecensa (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa händelser inträffade under de 3 första månaderna av behandlingen. I de pivotala kliniska prövningarna med Alecensa rapporterades att tre patienter med grad 3-4 förhöjningar av ASAT/ALAT hade läkemedelsinducerad leverskada. Samtidiga förhöjningar av ALAT eller ASAT mer än eller lika med 3 gånger övre normalgräns och totalbilirubin mer än eller lika med 2 gånger övre normalgräns, med normala alkaliska fosfataser, inträffade hos en patient behandlad med Alecensa i klinisk prövning.

Leverfunktion, inklusive ALAT, ASAT och totalbilirubin bör kontrolleras innan behandlingen sätts in (vid baseline) och därefter varannan vecka under de första 3 månaderna av behandlingen. Därefter ska kontroller utföras med jämna mellanrum eftersom händelser kan inträffa efter de 3 första månaderna, med mer frekvent testning hos patienter som utvecklar förhöjda aminotransferaser och förhöjda bilirubinnivåer. Baserat på svårighetsgraden av biverkningen görs uppehåll med Alecensa och behandlingen återupptas med en reducerad dos, eller sätts ut permanent som beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.2).

Grav myalgi och förhöjt kreatinfosfokinas (CK)

Myalgi eller muskuloskeletal smärta rapporterades hos patienter i pivotala kliniska prövningar med Alecensa, inklusive grad 3 händelser (se avsnitt 4.8).

Förhöjningar av kreatinfosfokinas inträffade i de pivotala kliniska prövningarna med Alecensa, inklusive grad 3 händelser (se avsnitt 4.8). Mediantiden till kreatinfosfokinasförhöjningar av grad 3 var 14 dagar i de kliniska prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984).

Patienter ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller muskelsvaghet. Kreatinfosfokinasnivåer ska bedömas varannan vecka under behandlingens första månad och som kliniskt indicerat hos patienter som rapporterar symtom. Baserat på svårighetsgraden av kreatinfosfokinasförhöjningen görs uppehåll med Alecensa för att därefter återuppta behandlingen eller reducera dosen (se avsnitt 4.2).

Bradykardi

Symtomatisk bradykardi kan förekomma med Alecensa (se avsnitt 4.8). Hjärtfrekvens och blodtryck bör övervakas som kliniskt indicerat. Dosjustering krävs inte vid asymtomatisk bradykardi (se avsnitt 4.2). Om patienter upplever symtomatisk bradykardi eller livshotande händelser, bör samtidig medicinering med läkemedel kända för att orsaka bradykardi, liksom blodtryckssänkande läkemedel, utvärderas och Alecensabehandlingen bör anpassas såsom beskrivet i tabell 2 (se avsnitt 4.2 och 4.5, "P-gp substrat" och "BCRP substrat").

Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi har rapporterats för Alecensa (se avsnitt 4.8). Om hemoglobinkoncentrationen är under 10 g/dl och hemolytisk anemi misstänks, gör uppehåll i Alecensabehandlingen och gör lämpliga laboratorieprover. Om hemolytisk anemi bekräftas, återuppta Alecensa med reducerad dos när tillståndet försvunnit såsom det beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal perforation

Fall av gastrointestinala perforationer har rapporterats hos patienter som löper ökad risk för detta (t.ex. divertikulit eller metastaser i mag-tarmkanalen i anamnesen eller samtidig behandling med läkemedel med känd risk för gastrointestinal perforation) och som har behandlats med alektinib. Utsättande av Alecensa bör övervägas hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation. Patienter bör informeras om tecken och symtom på gastrointestinala perforationer och rådas att snabbt uppsöka vård om sådana uppstår.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet mot solljus har rapporterats vid Alecensabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att undvika långvarig solexponering samtidigt som de tar Alecensa och under minst 7 dagar efter avslutad behandling. Patienterna bör också informeras om att använda ett bredspektrum ultraviolett A (UVA)/ultraviolett B (UVB) solskyddsmedel och läppbalsam (solskyddsfaktor (SPF) ≥ 50) för att skydda mot eventuell solbränna.

Kvinnor i fertil ålder

Alecensa kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Kvinnliga patienter i fertil ålder som får Alecensa måste använda mycket effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Alecensa (se avsnitt 4.5, 4.6 och 5.3).

Laktosintolerans

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 48 mg natrium per daglig dos (1200 mg), motsvarande 2,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på alektinib

Baserat på *in vitro*-data är CYP3A4 det enzym som huvudsakligen medierar metabolismen av både alektinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit M4. CYP3A bidrar till 40 – 50% av total levermetabolism. M4 har visat liknande potens och aktivitet gentemot ALK *in vitro*.

CYP3A-inducering

Samtidig administrering av upprepade orala doser av 600 mg rifampicin (en stark CYP3A-inducering) en gång dagligen, med en oral singeldos av 600 mg alektinib minskade alektinibets C_{max} med 51% och AUC_{inf} minskade med 73% medan för M4 ökade C_{max} 2,20-faldigt och AUC_{inf} ökade 1,79-faldigt. Effekten av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 var minimal, C_{max} minskade med 4% och AUC_{inf} minskade med 18%. Baserat på effekterna av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 krävs ingen dosjustering när Alecensa administreras samtidigt med CYP3A-inducering. Lämplig övervakning rekommenderas för patienter som samtidigt intar starka CYP3A-inducering (inklusive, men inte begränsat till, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och Johannesört (*hypericum perforatum*)).

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av upprepade orala doser av 400 mg posakonazol (en stark CYP3A-hämmare) två gånger dagligen, med en oral singeldos av 300 mg alektinib, ökade alektinibexponeringen då C_{max} ökade 1,18-faldigt och AUC_{inf} ökade 1,75-faldigt medan för M4 minskade C_{max} med 71% och AUC_{inf} med 25%. Effekten av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 var minimal, C_{max} minskade med 7% och AUC_{inf} ökade 1,36-faldigt. Baserat på effekterna av den kombinerade exponeringen av alektinib och M4 krävs ingen dosjustering när Alecensa administreras samtidigt med CYP3A-hämmare. Lämplig övervakning rekommenderas för patienter som samtidigt intar starka CYP3A-hämmare (inklusive, men inte begränsat till, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, grapefrukt och pomerans).

Läkemedel som ökar magsäckens pH-värde

Upprepade doser av esomeprazol (en protonpumpshämmare) 40 mg en gång dagligen, uppvisade ingen kliniskt relevant effekt på den kombinerade exponeringen av alektinib och M4. Därför krävs ingen dosjustering när Alecensa ges samtidigt med protonpumpshämmare eller andra läkemedel som höjer pH i magsäcken (t.ex. H₂-receptorantagonister eller antacida).

Transportörs effekt på alektinib

M4 är ett substrat av P-glykoprotein (P-gp). Eftersom alektinib hämmar P-gp förväntas inte samtidig behandling med P-gp-hämmare ha en relevant effekt på M4-exponering.

Alektinibets effekt på andra läkemedel

CYP-substrat

In vitro uppvisar alektiniboch M4 en svag tidsberoende hämning av CYP3A4 och alektinib uppvisar en svag induktionspotential av CYP3A4 och CYP2B6 vid kliniska koncentrationer.

Upprepade doser av 600 mg alektinib hade inte någon inverkan på exponeringen av midazolam (2 mg), ett känsligt CYP3A-substrat. Därför behövs ingen dosjustering vid samtidig administrering av CYP3A-substrat. En risk för induktion av CYP2B6 och pregnane X receptor (PXR)-reglerade enzymer förutom CYP3A4 kan inte uteslutas helt. Effektiviteten av samtidigt administrerade orala preventivmedel kan minska.

P-gp-substrat

In vitro är både alektinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit M4 hämmare av utflödestransportören P-gp. Därför kan alektinib och M4 ha potential att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. När Alecensa ges samtidigt som P-gp-substrat (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat, topotekan, sirolimus, everolimus, nilotinib och lapatinib), rekommenderas lämplig övervakning.

Bröstcancerresistent protein- (BCRP) substrat

In vitro är både alektinib och M4 hämmare av utflödestransportören BCRP. Därför kan alektinib och M4 ha potential att öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av BCRP. När Alecensa ges samtidigt som BCRP-substrat (t.ex. metotrexat, mitoxantron, topotekan och lapatinib), rekommenderas lämplig övervakning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste rådas att undvika att bli gravida medan de tar Alecensa. Kvinnliga patienter i fertil ålder som får Alecensa måste använda mycket effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Alecensa (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av alektinib hos gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen kan alektinib orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Kvinnliga patienter som blir gravida medan de tar Alecensa eller under 3 månader efter den sista dosen av Alecensa måste kontakta sin läkare och ska informeras om risken för fosterskador.

Amning

Det är okänt om alektinib och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjöl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Mödrar bör rådas att avstå amning vid behandling med Alecensa.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av alektinib. Inga negativa effekter på hanars och honors könsorgan observerades i studier avseende allmäntoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alecensa har mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom patienter kan uppleva symtomatisk bradykardi (t.ex. synkope, yrsel, hypotension) eller synrubbingar när de tar Alecensa (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De data som beskrivs nedan återspeglar exponering för Alecensa hos 405 patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som deltagit i en randomiserad klinisk fas III-prövning (BO28984) och i två enarmade kliniska fas II-prövningar (NP28761, NP28673). Dessa patienter behandlades med den rekommenderade dos på 600 mg två gånger dagligen. I de kliniska fas II-prövningarna (NP28761, NP28673; n=253) var mediandurationen för exponering av Alecensa 11,2 månader. I BO28984 (ALEX; n=152) var mediandurationen för exponering av Alecensa 28,1 månader, medan mediandurationen för exponering av krizotinib var 10,8 månader.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var förstoppning, myalgi, ödem, anemi, hudutslag, förhöjt bilirubin och illamående.

Tabell över biverkningar

Tabell 3 listar de biverkningar som förekommit hos patienter som fick Alecensa i två kliniska fas II-prövningar (NP28761 och NP28673) och en klinisk fas III-prövning (BO28984; ALEX) och efter marknadsintroduktionen.

De biverkningar som listas i tabell 3 presenteras efter organsystem och frekvens, definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande frekvens och svårighetsgrad. Inom samma frekvens- och svårighetsgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar med Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; n=405) och efter marknadsintroduktionen

Organsystem Biverkningar (MedDRA)	Alecensa n = 405	
	Frekvens (alla grader)	Frekvens (grad 3-4)
Blodet och lymfsystemet		
Anemi ¹⁾	Mycket vanliga	Vanliga
Hemolytisk anemi ²⁾	Mindre vanliga	- *
Centrala och perifera nervsystemet		
Dysgeusi ³⁾	Vanliga	Mindre vanliga
Ögon		
Synrubbningar ⁴⁾	Mycket vanliga	- *
Hjärtat		
Bradykardi ⁵⁾	Mycket vanliga	- *
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Interstitiell lungsjukdom / pneumonit	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mindre vanliga

Organsystem Biverkningar (MedDRA)	Alecensa n = 405	
	Frekvens (alla grader)	Frekvens (grad 3-4)
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Stomatit ⁶⁾	Vanliga	- *
Lever och gallvägar		
Förhöjt ASAT	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt ALAT	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt bilirubin ⁷⁾	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas ⁸⁾	Vanliga	Mindre vanliga
Läkemedelsinducerad leverskada ⁹⁾	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag ¹⁰⁾	Mycket vanliga	Vanliga
Fotosensitivitet	Vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Myalgi ¹¹⁾	Mycket vanliga	Vanliga
Ökat serumkreatinfosfokinas	Mycket vanliga	Vanliga
Njurar och urinvägar		
Akut njurskada	Vanliga	Vanliga **
Förhöjt serumkreatinin	Vanliga	Mindre vanliga **
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Ödem ¹²⁾	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar		
Viktökning	Mycket vanliga	Mindre vanliga

* Ingen biverkning av grad 3-4 observerades

** Inkluderar en grad 5 händelse

¹⁾ inkluderar fall av anemi och minskat hemoglobin

²⁾ fall av hemolytisk anemi har rapporterats efter marknadsintroduktionen och två fall som tyder på hemolytisk anemi har rapporterats i kliniska provningar. Följande studier (n=716) har inkluderats i beräkningen av frekvens: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohort A, YO29449.

³⁾ inkluderar fall av dysgeusi, hypogeusi och smakförändring

⁴⁾ inkluderar fall av dimsyn, synnedsättning, fläckar i synfältet, minskad synskärpa, astenopi, dubbelseende, fotofobi och fotopsi

⁵⁾ inkluderar fall av bradykardi och sinusbradykardi

⁶⁾ inkluderar fall av stomatit och munsår

⁷⁾ inkluderar fall av förhöjt bilirubin i blod, hyperbilirubinemi, förhöjt konjugerat bilirubin och förhöjt okonjugerat bilirubin i blod

⁸⁾ förhöjt alkaliskt fosfatas har rapporterats efter marknadsintroduktionen och i pivotala kliniska fas II och fas III-prövningar

⁹⁾ inkluderar två patienter med rapporterad MedDRA-term av läkemedelsinducerad leverskada samt en patient med rapporterad grad 4 ökning av ASAT och ALAT som hade läkemedelsinducerad leverskada dokumenterad med biopsi

- 10) inkluderar fall av hudutslag, makulopapulösa hudutslag, acneliknande utslag, erytem, generaliserat hudutslag, papulösa hudutslag, kliande hudutslag, makulära hudutslag och exfoliativa hudutslag
- 11) inkluderar fall av myalgi, muskuloskeletal smärta och artralgi
- 12) inkluderar fall av perifert ödem, ödem, generaliserat ödem, ögonlocksödem, periorbitalt ödem, ansiktsödem och lokalt ödem

Beskrivning av utvalda biverkningar

Generellt överensstämde säkerhetsprofilen för Alecensa i den pivotala kliniska fas III-prövningen BO28984 (ALEX) med fas II-prövningarna (NP28761, NP28673).

Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumonit

Svår ILS/pneumonit har förekommit hos patienter som behandlats med Alecensa. I kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) hade 1 av 405 patienter som behandlats med Alecensa (0,2%) en grad 3 ILS. Denna händelse ledde till avbrytande av Alecensabehandling. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 observerades ingen grad 3 eller 4 ILS/pneumonit hos patienter som fick Alecensa jämfört med hos 2,0% av patienter som fick krizotinib. Det förekom inga fall av ILS med dödlig utgång i någon av de kliniska prövningarna. Patienter bör övervakas med avseende på lungsymtom med tecken på pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Levertoxicitet

I kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) hade två patienter med grad 3-4 ökning av ASAT/ALAT läkemedelsinducerade leverskador som dokumenterats med leverbiopsi. Dessutom fick en patient en grad 4 biverkning med läkemedelsinducerad leverskada. Två av dessa fall ledde till avbrytande av Alecensabehandling. Biverkningar i form av förhöjda ASAT- och ALAT-nivåer (17% respektive 16%) har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av dessa händelser var av intensitet grad 1 och 2, och händelser av grad ≥ 3 rapporterades för förhöjda nivåer av ASAT hos 3,7% av patienterna respektive för förhöjda nivåer av ALAT hos 3,7% av patienterna. Händelserna inträffade i allmänhet under de första 3 månaderna av behandlingen, var vanligen övergående och försvann efter tillfälligt uppehåll av Alecensabehandling (rapporterades för 1,5% respektive 3,0% av patienterna) eller dosreduktion (2,0% respektive 1,5%). Hos 1,2% respektive 1,5% av patienterna ledde förhöjt ASAT och ALAT till avbrytande av Alecensabehandling. Grad 3 eller 4 förhöjning av ALAT observerades hos 5% av patienterna och förhöjning av ASAT observerades hos 5% av patienterna som fick Alecensa jämfört med hos 16% respektive 11% av patienterna som fick krizotinib i den kliniska fas III-prövningen BO28984.

Biverkningar i form av bilirubinförhöjningar rapporterades hos 21% av de patienter som behandlades med Alecensa i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av händelserna var av intensitet grad 1 och 2; grad 3-händelser rapporterades hos 3,7% av patienterna. Händelserna inträffade i allmänhet under de första 3 månaderna av behandlingen, var vanligen övergående och majoriteten försvann vid dosjustering. Hos 7,7% av patienterna ledde förhöjt bilirubin till dosjustering och hos 2,0% av patienterna ledde förhöjt bilirubin till avbrytande av Alecensabehandling. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 förekom grad 3 eller 4 förhöjning av bilirubin hos 3,9% av patienterna som fick Alecensa jämfört med hos ingen patient som fick krizotinib.

Samtidiga förhöjningar av ALAT eller ASAT mer än eller lika med tre gånger övre normalgräns och totalbilirubin mer än eller lika med två gånger övre normalgräns, med normala alkaliska fosfataser, inträffade hos en patient (0,2%) behandlad med Alecensa i kliniska prövningar.

Patientens leverfunktion bör övervakas, inklusive ALAT, ASAT, och totalbilirubin som beskrivet i avsnitt 4.4 och behandlas i enlighet med rekommendationen i avsnitt 4.2.

Bradykardi

Fall av bradykardi (11%) av grad 1 eller 2 har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984). Inga patienter hade händelser av svårighetsgrad ≥ 3 . Det var 66 av 365 patienter (18%) som behandlades med Alecensa som efter dosering hade hjärtfrekvensvärden under 50 slag per minut (bpm). I den kliniska fas III-prövningen BO28984 var det 15% av patienterna som behandlades med Alecensa som efter dosering hade hjärtfrekvensvärden under 50 bpm jämfört med hos 21% av patienterna som behandlades med krizotinib. Patienter som utvecklar symtomatisk bradykardi bör behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2 och 4.4. Inget fall av bradykardi ledde till avbrytande av Alecensabehandling.

Grav myalgi och kreatinfosfokinasförhöjningar

Fall av myalgi (35%) inklusive myalgihändelser (23%), muskuloskeletal smärta (0,5%) och artralgi (19%) har rapporterats hos patienter som behandlats med Alecensa i de kliniska prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984). Majoriteten av händelserna var grad 1 eller 2 och fyra patienter (1,0%) hade en grad 3-händelse. Dosjustering av Alecensabehandlingen på grund av dessa biverkningar var endast nödvändigt för två patienter (0,5%). Alecensabehandlingen avbröts inte på grund av myalgihändelserna. Förhöjningar av kreatinfosfokinas inträffade hos 48% av 363 patienter med tillgängliga laboratoriedata för kreatinfosfokinas i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) med Alecensa. Incidensen av grad ≥ 3 förhöjningar av kreatinfosfokinas var 4,2%. Mediantiden till grad ≥ 3 kreatinfosfokinasförhöjning var 14 dagar i prövningarna (NP28761, NP28673, BO28984). Dosjusteringar på grund av kreatinfosfokinasförhöjningar förekom hos 3,5% av patienterna. Avbrytande av Alecensabehandlingen förekom inte på grund av förhöjt kreatinfosfokinas. I den kliniska prövningen BO28984 rapporterades svår artralgi hos en patient (0,7%) i alektinibarmen och hos två patienter (1,3%) i krizotinibarmen. Grad ≥ 3 förhöjning av kreatinfosfokinas rapporterades hos 3,9% av patienterna som fick Alecensa och hos 3,3% av patienterna som fick krizotinib.

Hemolytisk anemi

Fall av hemolytisk anemi har rapporterats efter marknadsintroduktionen, med en svårighetsgrad av anemin som varierar från grad 1 till grad 3. Av de 30 fallen där utgången är känd och där vidtagna åtgärder med alektinib är kända, återhämtade sig majoriteten (66,7%) eller återhämtade sig efter att dosen av alektinib ändrats. 10% återhämtade sig utan att dosen ändrades. I kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 kohort A, YO29449) fick 2 av 716 patienter som behandlades med Alecensa (0,3%) icke-allvarlig grad 1 händelse som tydde på hemolytisk anemi. Ett av dessa fall ledde till att Alecensabehandlingen avbröts. Inga fall av grad 4 eller grad 5 (dödliga) med hemolytisk anemi har observerats i kliniska prövningar eller efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Gastrointestinala effekter

Förstoppning (38%), illamående (20%), diarré (19%) och kräkning (14%) var de vanligaste rapporterade gastrointestinala (GI) reaktionerna. De flesta av dessa händelser var av mild eller måttlig allvarlighetsgrad; grad 3 händelser rapporterades för diarré (1,0%), illamående (0,5%), kräkning (0,2%) och förstoppning (0,2%). Dessa händelser ledde inte till avbrytande av Alecensabehandling. Mediantid till debut av förstoppning, illamående, diarré och/eller kräkning i kliniska prövningar (NP28761, NP28673, BO28984) var 22 dagar. Händelserna minskade i frekvens efter den första behandlingsmånaden. I den kliniska fas III-prövningen BO28984 rapporterades grad 3 och 4 händelser av illamående, diarré och förstoppning hos en patient för vardera händelse (0,7%) i alektinibarmen och i krizotinibarmen var incidensen av grad 3 och 4 händelser av illamående 3,3%, diarré 2,0% och kräkning 3,3%.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Patienter som får en överdos bör övervakas noga och allmänt stödjande behandling bör sättas in. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med Alecensa.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare; ATC-kod: L01ED03.

Verkningsmekanism

Alektinib är en starkt selektiv och potent ALK- och rearranged under transfektion (Rearranged During Transfection, RET)-tyrosinkinashämmare. I prekliniska studier ledde hämning av ALK-tyrosinkinasaktiviteten till blockering av nedströms signalvägar inklusive signalomvandlare och transkriptionsaktiverare 3 (Signal Transducer and Activator, STAT 3) och fosfoinositid 3-kinas (PI3K)/proteinkinase B (AKT), samt induktion av tumörcelldöd (apoptos).

Alektinib uppvisar aktivitet *in vitro* och *in vivo* mot muterade former av ALK-enzymet, inklusive mutationer som är ansvariga för resistens mot krizotinib. Huvudmetaboliten av alektinib (M4) har visat liknande potens och aktivitet *in vitro*.

Baserat på prekliniska data är alektinib inte ett substrat för P-gp eller BCRP, som båda är utflödestransportörer i blodhjärnbarriären, och kan därför distribueras och stanna kvar i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

ALK-positiv icke-småcellig lungcancer

Patienter som inte tidigare behandlats

Säkerhet och effekt av Alecensa studerades i en global randomiserad öppen fas III klinisk prövning (BO28984, ALEX) hos ALK-positiva NSCLC-patienter som inte fått någon tidigare behandling. Central testning för positivt uttryck av ALK-protein i vävnadsprover med Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistokemi (IHC) krävdes hos alla patienter före randomisering till studien.

Totalt inkluderades 303 patienter i fas III-studien, 151 patienter randomiserades till krizotinibarmen och 152 patienter randomiserades till Alecensaarmen och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen på 600 mg två gånger dagligen.

Eastern Cooperative Oncology Group performance status ((ECOG PS) (0/1 vs. 2)), etnicitet (asiater vs. icke-asiater) och CNS-metastaser vid studiestart (ja vs. nej) var stratifieringsfaktorer för randomisering. Den primära effektvariabeln för studien var att visa överlägsenhet för Alecensa jämfört med krizotinib baserat på progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning med användning av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. Demografiska egenskaper och sjukdomens karaktäristika för Alecensa vid studiestart var medianålder 58 år (54 år för krizotinib), 55% kvinnor (58% för krizotinib), 55% icke-asiater (54% för krizotinib), 61% hade tidigare inte rökt (65% för krizotinib), 93% ECOG PS på 0 eller 1 (93% för krizotinib), 97% hade stadium IV sjukdom (96% för krizotinib), 90% adenokarcinomhistologi (94% för krizotinib), 40% CNS-metastaser vid studiestart (38% för krizotinib) och 17% hade tidigare fått strålning i CNS (14% för krizotinib).

Studien uppnådde dess primära effektmått vid den primära analysen och visade en statistiskt signifikant förbättring i PFS av prövaren. Effektdata summeras i tabell 4 och Kaplan-Meier kurvan för prövarbedömd PFS visas i figur 1.

Tabell 4 Sammanfattning av effektresultat från studie BO28984 (ALEX)

	Krizotinib n=151	Alecensa n=152
Mediantiden för uppföljning (månader)	17,6 (intervall 0,3 – 27,0)	18,6 (intervall 0,5 – 29,0)
Primär effektparameter		
PFS (INV)		
Antal patienter med händelse n	102 (68%)	62 (41%)
(%)	11,1	NE
Median (månader)	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
[95% KI]	0,47 [0,34, 0,65]	
HR	p <0,0001	
[95% KI]		
Stratifierat log-rank p-värde		
Sekundära effektparametrar		
PFS (IRC)*		
Antal patienter med händelse n	92 (61%)	63 (41%)
(%)	10,4	25,7
Median (månader)	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
[95% KI]	0,50 [0,36; 0,70]	
HR	p < 0,0001	
[95% KI]		
Stratifierat log-rank p-värde		
Tid till CNS-progression (IRC)*, **		
Antal patienter med händelse n	68 (45%)	18 (12%)
(%)	0,16 [0,10; 0,28]	
Orsaksspecifik HR	p < 0,0001	
[95% KI]		
Stratifierat log-rank p-värde		

	Krizotinib n=151	Alecensa n=152
12 månaders kumulativ incidens av CNS-progression (IRC) [95% KI]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, *** Responders n (%) [95% KI]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Överlevnad* Antal patienter med händelse n (%) Median (månader) [95% KI]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [95% KI]	0,76 [0,48; 1,20]	
Responsduration (INV) Median (månader) [95% KI]	n=114 11,1 [7,9; 13,0]	n=126 NE [NE; NE]
CNS-ORR hos patienter med mätbara CNS-metastaser vid baseline	n=22	n=21
CNS responders n (%) [95% KI]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR, median (månader) [95% KI]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8; NE]
CNS-ORR hos patienter med mätbara och icke-mätbara CNS-metastaser vid baseline (IRC)	n=58	n=64
CNS responders n (%) [95% KI]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR, median (månader) [95% KI]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

* Viktiga sekundära effektmått som del av den hierarkiska testningen

** Konkurrerande riskanalys av CNS-progression, systemisk progression och död som konkurrerande händelser

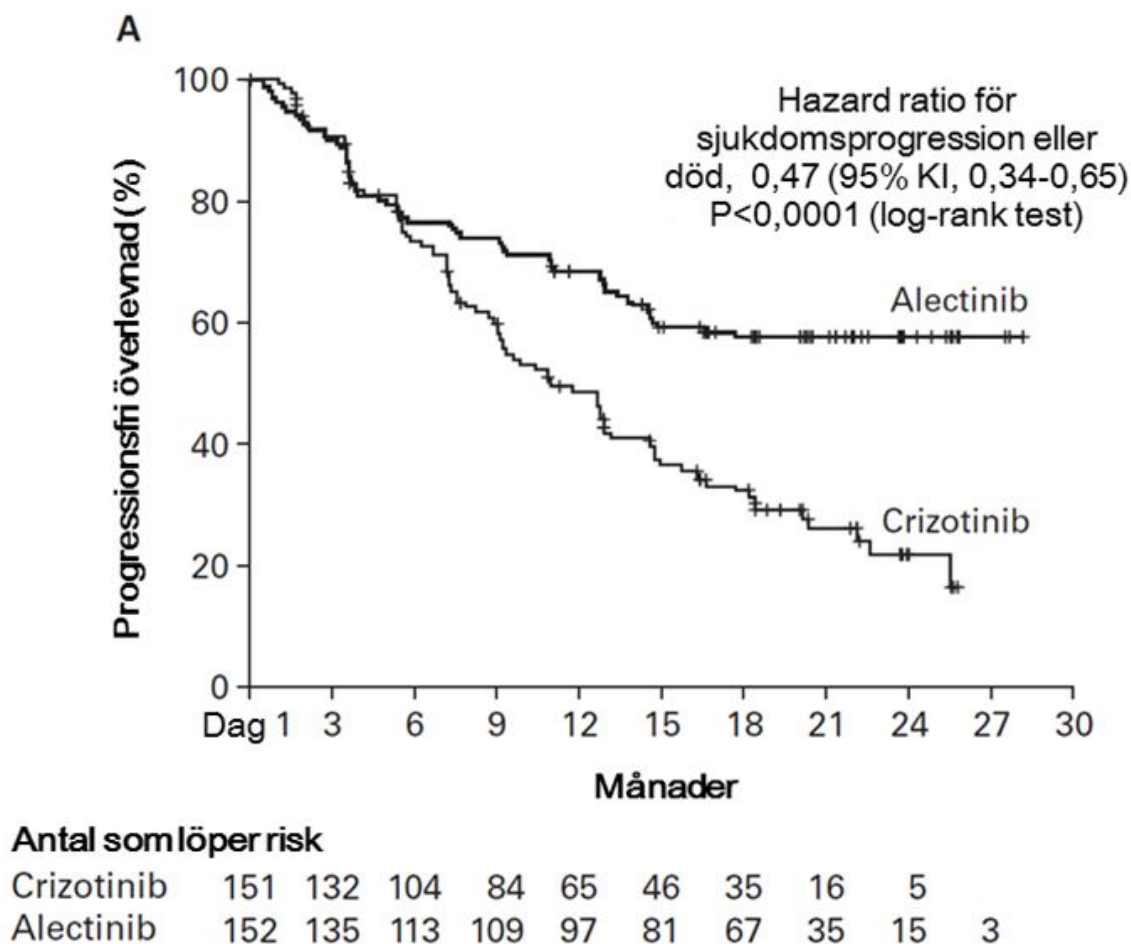
*** 2 patienter i krizotinibarmen och 6 patienter i alektinibarmen hade komplett respons (CR)

KI = konfidensintervall; CNS = centrala nervsystemet; CR = komplett respons (complete response); DOR = responsduration (duration of response); HR = hazard ratio; IRC = oberoende utvärderingskommitté

(independent review committee); INV = prövare (investigator); NE = ej möjligt att uppskatta; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); PFS = progressionsfri överlevnad (progression free survival)

Nyttnan med progressionsfri överlevnad var likartad för patienter med CNS-metastaser vid studiestart (hazard ratio (HR) = 0,40, 95% konfidensintervall (KI): 0,25-0,64, mediantid för progressionsfri överlevnad för Alecensa = ej möjligt att uppskatta (NE), 95% KI: 9,2-NE, mediantid för progressionsfri överlevnad för krizotinib = 7,4 månader, 95% KI: 6,6-9,6) och utan CNS-metastaser vid studiestart (HR = 0,51, 95% KI: 0,33-0,80, mediantid för progressionsfri överlevnad för Alecensa = NE, 95% KI: NE, NE, mediantid för progressionsfri överlevnad för krizotinib = 14,8 månader, 95% KI: 10,8-20,3), indikerande fördel för Alecensa över krizotinib i båda undergrupperna.

Figur 1: Kaplan Meier kurva av prövarbedömd PFS i BO28984 (ALEX)



Patienter som tidigare behandlats med krizotinib

Säkerhet och effekt av Alecensa hos ALK-positiva NSCLC-patienter som tidigare behandlats med krizotinib har studerats i två fas I/II kliniska studier (NP28673 och NP28761).

NP28673

Studie NP28673 var en fas I/II enarmad multicenterstudie som genomfördes på patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare har fått sjukdomsprogress på krizotinibbehandling. Förutom krizotinib kan patienter tidigare ha fått behandling med kemoterapi. Totalt 138 patienter inkluderades i fas II-delen av studien och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen.

Det primära effektmåttet var att utvärdera effekten av Alecensa på objektiv responsfrekvens (ORR) enligt bedömning av en central oberoende granskningskommitté (IRC). Bedömningen gjordes enligt RECIST version 1.1 i den totala populationen (med eller utan tidigare exponering för cytotoxisk kemoterapibehandling). Det samprimära effektmåttet var att utvärdera ORR enligt central IRC bedömning enligt RECIST 1.1 hos patienter med tidigare exponering för cytotoxiska kemoterapibehandlingar. En lägre konfidensgräns för det estimerade ORR över det fördefinierade gränsvärdet på 35% skulle uppnå ett statistiskt signifikant resultat.

Patientdemografin överensstämde med den hos en ALK-positiv NSCLC-population. De demografiska egenskaperna hos den totala studiepopulationen var 67% kaukasier, 26% asiater, 56% kvinnor och medianåldern var 52 år. Majoriteten av patienterna var icke-rökare (70%). ECOG PS före behandlingsstart var 0 eller 1 hos 90,6% av patienterna och 2 hos 9,4% av patienterna. Vid tidpunkten för inklusion i studien hade 99% av patienterna stadium IV-sjukdom, 61% hade hjärnmetastaser och 96% av patienterna hade tumörer som klassificerades som adenocarcinom. Bland patienterna som ingick i studien hade 20% av patienterna progredierat vid tidigare behandling med enbart krizotinib och 80% hade progredierat vid tidigare behandling med krizotinib och minst en kemoterapibehandling.

Studie NP28761

Studie NP28761 var en fas I/II enarmad multicenterstudie som genomfördes på patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare har fått sjukdomsprogress på krizotinibbehandling. Förutom krizotinib kan patienter ha fått tidigare behandling med kemoterapi. Totalt 87 patienter inkluderades i fas II-delen av studien och fick Alecensa oralt med den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen. Det primära effektmåttet var att utvärdera effekten av Alecensa på objektiv responsfrekvens (ORR) enligt central IRC bedömning enligt RECIST version 1.1. En lägre konfidensgräns för det estimerade ORR över det förspecifierade gränsvärdet på 35% skulle uppnå ett statistiskt signifikant resultat.

Patientdemografin överensstämde med den hos en ALK-positiv NSCLC-population. De demografiska egenskaperna hos den totala studiepopulationen var 84% kaukasier, 8% asiater och 55% kvinnor. Medianåldern var 54 år. Majoriteten av patienterna var icke-rökare (62%). ECOG PS före behandlingsstart var 0 eller 1 hos 89,7% av patienterna och 2 hos 10,3% av patienterna. Vid tidpunkten för inklusion i studien hade 99% av patienterna stadium IV sjukdom, 60% hade hjärnmetastaser och 94% av patienterna hade tumörer som klassificerades som adenocarcinom. Bland de patienter som inkluderades i studien hade 26% av patienterna progredierat vid tidigare behandling med endast krizotinib och 74% hade progredierat vid tidigare behandling med krizotinib och minst en kemoterapibehandling.

De huvudsakliga effektresultaten från studierna NP28673 och NP28761 summeras i tabell 5. En sammanfattning av den poolade analysen av CNS-effektmått presenteras i tabell 6.

Tabell 5 Effektergebnat från studierna NP28673 och NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg två gånger dagligen	NP28761 Alecensa 600 mg två gånger dagligen
Mediantid för uppföljning (månader)	21 (intervall 1 - 30)	17 (intervall 1 - 29)
Primära effektparametrar		
ORR (IRC) hos RE-populationen	n = 122 ^a	n = 67 ^b
Responders n (%)	62 (50,8%)	35 (52,2%)
[95 % KI]	[41,6%, 60,0%]	[39,7%, 64,6%]

ORR (IRC) hos patienter förbehandlade med kemoterapi	n = 96	
Responders n (%)	43 (44,8%)	
[95 % KI]	[34,6%, 55,3%]	
Sekundära effektparametrar		
DOR (IRC)	n = 62	n = 35
Antal patienter med händelser n (%)	36 (58,1%)	20 (57,1%)
Median (månader)	15,2	14,9
[95 % KI]	[11,1, 24,9]	[6,9, NE]
PFS (IRC)	n = 138	n = 87
Antal patienter med händelser n (%)	98 (71,0%)	58 (66,7%)
Mediantid (månader)	8,9	8,2
[95 % KI]	[5,6, 12,8]	[6,3, 12,6]

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); IRC = oberoende granskningskommitté (independent review committee); NE = ej möjligt att uppskatta; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); PFS = progressionsfri överlevnad (progression free survival); RE = med utvärderingsbart svar (response evaluable)

^a 16 patienter hade inte mätbar sjukdom vid baseline enligt IRC och var inte inkluderade i den av IRC utvärderingsbara populationen

^b 20 patienter hade inte mätbar sjukdom vid baseline enligt IRC och var inte inkluderade i den av IRC utvärderingsbara populationen

ORR-resultatet för studierna NP28673 och NP28761 var jämnt mellan subgrupperna avseende patientkaraktäristika före behandlingsstart såsom ålder, kön, etnicitet, ECOG PS, CNS-metastaser och tidigare behandling med kemoterapi, särskilt med hänsyn till det låga antalet patienter i vissa subgrupper.

Tabell 6 Sammanfattning av den sammanslagna analysen av CNS effektmått från studierna NP28673 och NP28761

CNS parametrar (NP28673 och NP28761)	Alecensa 600 mg två gånger dagligen
Patienter med mätbara CNS-lesioner före behandlingsstart	n = 50
CNS Objektiv responsfrekvens (ORR) (IRC)	
Responders (%)	32 (64,0%)
[95% KI]	[49,2%, 77,1%]
Fullständig respons	11 (22,0%)
Partiell respons	21 (42,0%)
CNS Responsduration (DOR) (IRC)	
Antal patienter med händelser (%)	n = 32
Median (månader)	18 (56,3%)
[95% KI]	11,1
	[7,6, NE]

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); IRC = oberoende granskningskommitté (independent review committee); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); NE = ej möjligt att uppskatta

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Alecensa för alla grupper av den pediatrika populationen för lungcancer (småcellig och icke-småcellig cancer) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för alektinib och dess huvudsakliga aktiva metabolit (M4) har utvärderats hos ALK-positiva NSCLC-patienter och friska försökspersoner. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var det geometriska medelvärdet för alektinib (variationskoefficient %) steady-state $C_{\max}$ 665 ng/ml (44,3%), $C_{\min}$ 572 ng/ml (47,8%) och $AUC_{0-12\text{tim}}$ 7430 ng*h/ml (45,7%). För M4 var det geometriska medelvärdet steady-state $C_{\max}$ 246 ng/ml (45,4%), $C_{\min}$ 222 ng/ml (46,6%) och $AUC_{0-12\text{tim}}$ 2810 ng*h/ml (45,9%).

Absorption

Efter oral administrering av 600 mg två gånger dagligen vid födointag hos ALK-positiva NSCLC-patienter absorberades alektinib och $T_{\max}$ uppnåddes efter ca 4 till 6 timmar.

Alektinib steady-state nås inom 7 dagar med kontinuerlig dosering med 600 mg två gånger dagligen. Ackumulationsratiet vid dosering 600 mg två gånger dagligen var cirka 6-faldigt. Den farmakokinetiska populationsanalysen styrker dosproportionalitet för alektinib över dosintervallet 300 till 900 mg efter födointag.

Den absoluta biotillgängligheten av alektinib kapslar var 36,9% (90% KI: 33,9%, 40,3%) vid födointag hos friska försökspersoner.

Efter administrering av en oral singeldos på 600 mg samtidigt med en måltid med hög fetthalt och högt kaloriinnehåll ökade exponeringen för alektinib och M4 cirka 3-faldigt i jämförelse med vid fastande förhållanden (se avsnitt 4.2).

Distribution

Alektinib och dess huvudmetabolit M4 är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (> 99%), oberoende av den aktiva substansens koncentration. *In vitro* är medelvärdet av humana blod-till-plasmakoncentrationskvoter för alektinib och M4 2,64 respektive 2,50 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Efter intravenös administrering av alektinib var den geometriska genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) 475 liter, vilket tyder på omfattande distribution till vävnad.

Baserat på *in vitro*-data är alektinib inte ett substrat för P-gp. Alektinib och M4 är inte substrat till BCRP eller organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1/B3.

Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* visade att CYP3A4 är den viktigaste CYP-isozymer som medierar metabolismen hos alektinib och dess huvudmetabolit M4 och beräknas bidra till 40-50% av alektinibs metabolism. Resultaten från den humana massbalansstudien visade att alektinib och M4 var de huvudsakliga cirkulerande ämnena i plasma med 76% av den totala radioaktiviteten i plasma. Det geometriska medelvärdet för kvoten mellan metabolit/modersubstans vid steady-state var 0,399.

Metaboliten M1b detekterades som en mindre metabolit från *in vitro* och i human plasma hos friska frivilliga. Bildningen av metaboliten M1b och dess mindre isomer M1a katalyseras mest troligt av en kombination av CYP-isozymer (inklusive andra isozymer än CYP3A) och aldehyddehydrogenas (ALDH)-enzymer.

In vitro-studier tyder på att varken alektinib eller dess främsta aktiva metabolit (M4) hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Alektinib hämmade inte OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2 vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vitro*.

Eliminering

Efter oral administrering av en singeldos av ^{14}C -märkt alektinib till friska försökspersoner utsöndrades merparten av radioaktiviteten i feces (genomsnittligt utbyte 97,8%) med minimal utsöndring i urinen (genomsnittligt utbyte 0,46%). I feces utsöndrades 84% av dosen som oförändrat alektinib respektive 5,8% av dosen som M4.

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys var skenbart clearance (CL/F) av alektinib 81,9 l/timme. Det geometriska medelvärdet av de individuella uppskattningarna av elimineringshalveringstiden för alektinib var 32,5 timmar. Skenbart clearance (CL/F) av M4 var 217 l/timme. Det geometriska medelvärdet av de individuella uppskattningarna av elimineringshalveringstiden för M4 var 30,7 timmar.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Försumbara mängder av alektinib och den aktiva metaboliten M4 utsöndras oförändrad i urinen (<0,2% av dosen). Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var alektinib- och M4-exponering likvärdig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion. Farmakokinetiken för alektinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eliminering av alektinib sker främst genom metabolisering i levern. Därför kan nedsatt leverfunktion öka plasmakoncentrationen av alektinib och/eller dess huvudmetabolit M4. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var alektinib- och M4-exponeringen liknande den hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion.

Efter administrering av en oral singeldos på 300 mg alektinib till försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), var $C_{\max}$ för alektinib samma och AUC_{inf} var 2,2-faldigt högre jämfört med samma parametrar hos matchade friska försökspersoner. För M4 var $C_{\max}$ 39% lägre och AUC_{inf} var 34% lägre, vilket resulterade i en kombinerad exponering av alektinib och M4 (AUC_{inf}) som var 1,8-faldigt högre hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska försökspersoner.

Studien på nedsatt leverfunktion inkluderade även en grupp med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). En måttligt högre exponering av alektinib observerades hos denna grupp jämfört med matchade friska försökspersoner. Försökspersonerna i gruppen med Child-Pugh B hade i allmänhet inte onormala värden för bilirubin, albumin eller protrombintid, vilket tyder på att de kanske inte är helt representativa för personer med måttligt nedsatt leverfunktion och minskad metabolisk kapacitet.

Effekter på ålder, kroppsvikt, etnicitet och kön

Ålder, kroppsvikt, etnicitet och kön hade ingen kliniskt meningsfull effekt på den systemiska exponeringen av alektinib och M4. Spridning i kroppsvikt för patienter som inkluderades i kliniska studier är 36,9-123 kg. Det finns inga tillgängliga data på patienter med extrem kroppsvikt (> 130 kg) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts för att fastställa den karcinogena potentialen hos alektinib.

Mutagenicitet

Alektinib var inte mutagen *in vitro* vid analys av bakteriell omvänd mutation (Ames) men inducerade en liten ökning av numeriska avvikelser i cytogenetisk analys *in vitro* med användning Chinese Hamster Lung (CHL) celler med metabolisk aktivering och mikrokärnor i ett mikrokärntest med benmärg från råttor. Mekanismen för induktion av mikrokärnor var onormal kromosomsegregation (aneugenicitet), och inte en klastogen effekt på kromosomer.

Försämrad fertilitet

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts för att utvärdera effekten av alektinib. Inga negativa effekter på fortplantningsorgan hos hanar och honor observerades i studier avseende allmäntoxicitet. Dessa studier utfördes på råttor och apor vid exponeringar lika med eller högre än 2,6- respektive 0,5-faldigt jämfört med human exponering, mätt som area under kurvan (AUC) vid den rekommenderade dosen 600 mg två gånger dagligen.

Teratogenicitet

Alektinib orsakade embryofetal toxicitet hos dräktiga råttor och kaniner. Hos dräktiga råttor orsakade alektinib embryofetal förlust (missfall) vid exponeringar 4,5-faldigt den humana AUC-exponeringen och små foster med försenad bentillväxt samt mindre avvikelser i organen vid exponeringar 2,7-faldigt den humana AUC-exponeringen. Hos dräktiga kaniner orsakade alektinib embryofetal förlust, små foster och ökad incidens av skelettavvikelser vid exponeringar 2,9-faldigt högre än den humana AUC-exponeringen vid rekommenderad dos.

Övrigt

Alektinib absorberar ultraviolett (UV) ljus mellan 200 och 400 nm och uppvisade en fototoxisk potential *in vitro* i ett ljussäkerhetstest i odlade murina fibroblaster efter UVA-bestrålning.

Målorgan i både råttor och apor vid kliniskt relevanta exponeringar i toxicitetsstudier med upprepad dosering inkluderade, men var inte begränsat till det erytroida systemet, mag-tarmkanalen, och hepatobiliära systemet.

Onormal erythrocytmorfologi observerades vid exponeringar lika med eller större än 10-60% av human exponering av AUC vid den rekommenderade dosen. Proliferativ zonförlängning i mag-tarm-slemhinna i båda arterna observerades vid exponeringar lika med eller större än 20-120% av human exponering av AUC vid den rekommenderade dosen. Förhöjt alkaliskt fosfat (ALP) i levern och direkt bilirubin samt vakuolisering/degeneration/nekros av gallgångens epitel och utvidgning/fokal nekros av hepatocyter observerades hos råttor och/eller apor vid exponeringar som är lika med eller större än 20-30% av human exponering av AUC vid den rekommenderade dosen.

En mild blodtryckssänkande effekt har observerats hos apor ungefär vid kliniskt relevanta exponeringar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Hydroxipropylcellulosa
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Karmelloskalcium

Kapselhölje

Hypromellos
Karragenan
Kaliumklorid
Titandioxid (E171)
Majsstärkelse
Karnaubavax

Tryckfärger

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Karnaubavax
Vit shellack
Glycerolmonooleat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burkar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blister innehållande 8 hårda kapslar. Förpackningsstorlek: 224 (4 förpackningar om 56) hårda kapslar.

HDPE burkar med ett barnsäkert lock och integrerat torkmedel.

Förpackningsstorlek: 240 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1169/001

EU/1/16/1169/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 16 februari 2017

Förnyat godkännande: 15 juli 2022

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02 augusti 2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.