

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALECENSA 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı madde(ler):

Laktoz (monohidrat)	33,67 mg (inek sütünden elde edilmektedir)
Sodyum (laurilsülfat)	6 mg
Dehidre etil alkol	Baskı mürekkebinde % 21 oranında (0,49 mikrogram) bulunmaktadır

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ALECENSA'nın, yetişkin anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği (standardize FISH veya RT-PCR veya yeni nesil dizileme yöntemleri ile tespit edilen rearanjman/füzyon varlığı; veya immünohistokimya ALK pozitifliği) saptanan, lokal ileri veya metastatik evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların birinci basamak tedavisinde, monoterapi olarak progresyona kadar kullanımı endikedir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

Pozoloji:

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

Alta yatan şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh C), günde iki kez yemeklerle birlikte 450 mg'lık başlangıç dozu almalıdır (günde toplam 900 mg).

Tedavi süresi

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

Unutulan veya geciken dozlar:

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

Doz ayarlamaları:

Genel:

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

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

Tablo 1 Doz azaltma şeması

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

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

CTCAE Derecesi	ALECENSA tedavisi
İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/pnömonit: herhangi bir şiddet derecesinde	ILD/pnömonit için potansiyel başka nedenler belirlenemezse tedavi hemen durdurulmalı ve kalıcı olarak kesilmelidir.
ALT veya AST yükselmesi Derece ≥ 3 (normal üst limitin >5 katı artış ile total bilirubinde normal üst limitin ≤ 2 katı artış)	Başlangıç veya \leq Derece 1'e (normal üst limitin ≤ 3 katı artış) dönene dek tedavi geçici olarak kesilmeli, daha sonra düşük dozda

	başlatılmalıdır (Bakınız Tablo 1).
Kolestaz veya hemolizin eşlik etmediği ALT veya AST yükselmesi Derece ≥ 2 (normal üst limitin >3 katı artış ile total bilirubinde normal üst limitin >2 katı artış),	ALECENSA tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
Bradikardi ^a Derece 2 veya Derece 3 (septomatik, şiddetli veya tıbben önemli, tıbbi müdahale gerekli)	(Aseptomatik) bradikardi \leq Derece 1 veya kalp hızı ≥ 60 bpm'e (atım/dakika) dönene dek tedavi geçici olarak kesilmelidir. Anti-hipertansif ilaçlarla bradikardiye neden olduğu bilenen eşzamanlı tıbbi ürünler değerlendirilmelidir. Katkıda bulunan eşzamanlı ilaç belirlenmiş ve kesilmişse veya dozu ayarlanmışsa, \leq Derece 1 (aseptomatik) bradikardi veya kalp hızı ≥ 60 bpm'e (atım/dakika) dönünce tedavi önceki dozda başlatılmalıdır. Katkıda bulunan hiçbir ilaç tanımlanmamış veya katkıda bulunan eşzamanlı ilaç kesilmemişse veya doz ayarlanmamışsa, \leq Derece 1 (aseptomatik) bradikardi veya kalp hızı ≥ 60 bpm'e (atım/dakika) dönünce tedavi düşük dozda başlatılmalıdır (Bakınız Tablo 1).
Bradikardi ^a Derece 4 (hayatı tehdit edici sonuçlar, acil müdahale gerekli)	Katkıda bulunan hiçbir eşzamanlı ilaç tanımlanmamışsa tedavi tamamen kesilmelidir. Katkıda bulunan eşzamanlı ilaç tanımlanmış ve kesilmişse veya doz ayarlanmışsa, \leq Derece 1 (aseptomatik) bradikardi veya ≥ 60 bpm kalp hızına dönünce, klinik endikasyona göre sık takip edilerek, tedavi düşük dozda başlatılmalıdır (Bakınız Tablo 1). Tekrar ettiği durumda tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.
Kreatin fosfokinaz yükselmesi $>$ Normal üst limitin 5 katı artış	Başlangıç veya normal üst limitin $\leq 2,5$ katına dönene dek tedavi geçici olarak kesilmeli, daha sonra aynı dozda devam edilmelidir.
Kreatin fosfokinaz yükselmesi $>$ Normal üst limitin 10 katı artış veya ikinci kez normal üst limitin > 5 katı artış	Başlangıç veya normal üst limitin $\leq 2,5$ katına dönene dek tedavi geçici olarak kesilmeli, daha sonra düşük dozda başlatılmalıdır. (Bakınız Tablo 1)

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

^a Kalp hızı 60 atım/dakikadan (bpm) az

Uygulama şekli:

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

Yiyeceklerle beraber alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Altta yatan hafif (Child-Pugh A) veya orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu ayarlaması gerekmemektedir. Altta yatan şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh C), günde iki kez 450 mg'lık başlangıç dozu almalıdır (günde toplam 900 mg) (bkz. Bölüm 4.2). Karaciğer yetmezliği olan tüm hastalar için uygun izlem (karaciğer fonksiyon belirteçleri gibi) önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

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

Aşırı vücut ağırlığı (>130 kg):

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD) / Pnömonit:

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

Hepatotoksisite

ALECENSA ile yürütülen pivotal klinik çalışmalarda yer alan hastalarda, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) normalin üst limitinin 5 katından fazla artışın yanı sıra bilirubinde normalin üst limitinin 3 katından fazla artış meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu olayların büyük çoğunluğu tedavinin ilk 3 ayı içinde meydana gelmiştir. Pivotal ALECENSA klinik çalışmalarında, Derece 3-4 AST/ALT artışı görülen üç hastada ilaca bağlı karaciğer hasarı görülmüştür. ALECENSA klinik çalışmalarında tedavi edilen bir hastada normal alkalın fosfataz eşliğinde ALT veya AST'de normalin üst limitinin 3 katı veya daha yüksek ve total bilirubinde normalin üst limitinin 2 katı ya da daha yüksek olan eşzamanlı artış meydana gelmiştir.

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

Şiddetli kas ağrısı ve kreatin fosfokinaz (CPK) artışı

ALECENSA ile yürütülen pivotal çalışmalarda, Derece 3 olaylar da dahil olmak üzere kas ağrısı veya muskuloskeletal ağrı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

ALECENSA ile yürütülen pivotal çalışmalarda, Derece 3 olaylar da dahil olmak üzere CPK artışları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984), Derece 3 CPK artışına kadar geçen medyan süre 14 gün olmuştur.

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

Bradikardi

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

Gastrointestinal perforasyon

ALECENSA ile tedavi edilen yüksek riskli hastalarda (Örn. divertikülit öyküsü, gastrointestinal sistemde metastazı, gastrointestinal perforasyon riski bilinen ilaçlarla birlikte tedavi) gastrointestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon

gelişen hastalarda ALECENSA tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Hastalar gastrointestinal perforasyon semptomları ve belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve bu durumun gelişmesi durumunda acilen bir hekime danışmaları tavsiye edilmelidir.

Işığa duyarlılık

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

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

Yardımcı maddeler

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

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

Bu tıbbi ürün az miktarda (her “doz” da 100 mg dan az) etanol (alkol) içerir (baskı mürekkebinde % 21 oranında bulunan (0,49 mikrogram) dehidre etil alkol baskı prosesi sırasında tamamen uzaklaştırılmaktadır).

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların alektinib üzerindeki etkileri:

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

CYP3A indükleyicileri

Güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampisinden günde bir kez 600 mg'lık çoklu oral dozların 600 mg alektinib tekli oral dozu ile birlikte uygulanması, alektinibin C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla %51 ve %73 azaltmış ve M4'ün C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla 2,20 ve 1,79 kat artırmıştır. Alektinib ve M4'e birlikte maruziyette etki küçük olup, C_{maks} ve EAA_{inf} değerleri sırasıyla %4 ve %18 azalmıştır. Alektinib ve M4'e birlikte maruziyet üzerindeki etkiler esas alındığında, ALECENSA CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmemektedir. Eşzamanlı olarak güçlü CYP3A

indükleyicilerini (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampisin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) vb.) kullanan hastalar için uygun izlem önerilir.

CYP3A inhibitörleri

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

Gastrik pH düzeyini artıran tıbbi ürünler

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

Taşıyıcıların alektinibin dispozyonuna etkisi

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

Alektinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

P-gp substratları

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

BCRP substratları

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

CYP substratları

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda ALECENSA kullanımına ilişkin veri yoktur ya da çok sınırlıdır. Etki mekanizması temelinde, ALECENSA gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. Hayvanlarda yürütülen çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

ALECENSA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Laktasyon dönemi

Alektinibin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği ve alektinibin emzirilen bebek veya süt yapımı üzerindeki etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır. Yenidoğan veya bebeklere olan riski gözardı edilemez. Emziren kadınlara, ALECENSA tedavisi sırasında emzirmemeleri gerektiği uyarısı yapılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Aşağıda belirtilen veriler, bir randomize faz III klinik çalışma (BO28984) ve iki tek-kollu faz II klinik çalışmaya (NP28761, NP28673) katılan, ilerlemiş ALK-pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanserli 405 hastada ALECENSA'ya maruziyeti yansıtmaktadır. Bu hastalar, önerilen doz olan günde iki kez 600 mg ile tedavi edilmişlerdir. Faz II klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673; N=253) ALECENSA'ya ortalama maruziyet süresi 11,2 ay olmuştur. BO28984 (ALEX; N=152) çalışmasında ALECENSA'ya ortalama maruziyet süresi 28,1 ay, krizotinibe ortalama maruziyet süresi ise 10,8 ay olmuştur.

En yaygın advers reaksiyonlar (\geq %20); kabızlık, miyalji, ödem, anemi, döküntü, bilirubin seviyesinde yükselme ve bulantı olmuştur.

Advers reaksiyonların tablosu:

Tablo 3, iki faz II klinik çalışma (NP28761, NP28673) ve bir faz III klinik çalışma BO28984 (ALEX) ve pazarlama sonrası dönemde ALECENSA alan hastalarda gözlenen advers olayları listelemektedir.

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

Tablo 3 ALECENSA klinik çalışmalarında (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) ve pazarlama sonrası dönemde gözlenen advers olaylar

Sistem organ sınıfı Advers olaylar (MedDRA)	ALECENSA N=405	
	Sıklık kategorisi (tüm dereceler)	Sıklık kategorisi (derece 3-4 (%))
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Anemi ¹⁾	Çok yaygın	Yaygın
Hemolitik anemi ²⁾	Yaygın olmayan	-*
Sinir sistemi hastalıkları		

Disgözi ³⁾	Yaygın	Yaygın olmayan
Göz hastalıkları		
Görme bozuklukları ⁴⁾	Çok yaygın	-*
Kardiyak hastalıklar		
Bradikardi ⁵⁾	Çok yaygın	-*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
İnterstisyel akciğer hastalığı / Pnömonit	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar		
Kabızlık	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Bulantı	Çok yaygın	Yaygın olmayan
İshal	Çok yaygın	Yaygın
Kusma	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Stomatit ⁶⁾	Yaygın	-*
Hepato-bilier hastalıklar		
Bilirubin seviyesinde yükselme ⁷⁾	Çok yaygın	Yaygın
AST seviyesinde yükselme	Çok yaygın	Yaygın
ALT seviyesinde yükselme	Çok yaygın	Yaygın
Alkalın fosfataz seviyesinde yükselme ⁸⁾	Yaygın	Yaygın olmayan
İlaç-bağımlı karaciğer hasarı ⁹⁾	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Döküntü ¹⁰⁾	Çok yaygın	Yaygın
Işığa duyarlılık	Yaygın	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Miyalji ¹¹⁾	Çok yaygın	Yaygın
Kan kreatinin fosfokinaz seviyesinde yükselme	Çok yaygın	Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Kan kreatinin seviyesinde yükselme	Yaygın	Yaygın olmayan*
Akut böbrek hasarı	Yaygın	Yaygın*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Ödem ¹²⁾	Çok yaygın	Yaygın
Araştırmalar		
Kilo artışı	Çok yaygın	0,7

* Derece 3-4 advers olayı görülmemiştir.

** 1 adet Derece 5 olayı içerir

1) Anemi ve hemoglobin seviyelerinde düşüş vakalarını içerir

2) Pazarlama sonrası dönemde hemolitik anemi vakalar ve klinik çalışmalarda hemolitik anemiye düşündürülen iki vaka bildirilmiştir. Sıklık hesaplamasında dahil edilen çalışmalar (N-716): NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohort A, YO29449).

3) Disgözi, hipogözi ve tat bozukluğu vakalarını içerir

4) Bulanık görme, görme bozukluğu, vitröz yüzer cisimler, görsel keskinlik azalması, astenopi, diplopi, fotofobi ve fotopsi vakalarını içerir

5) Bradikardi ve sinüs bradikardi vakalarını içerir

6) Stomatit ve ağız ülseri vakalarını içerir

- 7) Kan bilirubininde artış, hiperbilirubinemi, konjuge bilirubin artışı ve konjuge olmayan kan bilirubin artışı vakalarını içerir
- 8) Pazarlama sonrası dönemde ve pivotal faz II ve faz III klinik çalışmalarda alkalın fosfataz artışı bildirilmiştir.
- 9) MedDRA terimi ilaca-bağlı karaciğer hasarı raporlanan iki hastayı ve AST ve ALT seviyelerinde Derece 4 yükselme raporlanan ve karaciğer biyopsisiyle teşhis edilmiş ilaca-bağlı karaciğer hasarı dokümanite edilen bir hastayı içerir
- 10) Döküntü, makülo-papüler döküntü, dermatitis akneiform, eritem, generalize döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, maküler döküntü ve ekfoliyatif döküntü vakalarını içerir
- 11) Miyalji, kas iskelet ağrısı ve artralji vakalarını içerir
- 12) Periferik ödem, ödem, generalize ödem, göz kapağında ödem, periorbital ödem, yüz ödemi ve lokalize ödem vakalarını içerir

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin açıklama

ALECENSA'nın güvenlilik profili, genel olarak pivotal faz III klinik çalışma BO28984 (ALEX) ve faz II çalışmaları (NP28761, NP28673) boyunca tutarlı olmuştur.

İnterstitiyel akciğer hastalığı (ILD) / pnömonit:

ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda şiddetli ILD/pnömonit meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984), ALECENSA ile tedavi edilen 405 hastadan 1'i (%0,2) Derece 3 ILD yaşamıştır. Bu olay ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. BO28984 faz III klinik çalışmasında, krizotinible tedavi edilen hastalarda %2 görülme oranına karşılık, ALECENSA ile Derece 3 veya 4 ILD/pnömonit vakası gözlenmemiştir. Çalışmaların hiçbirinde ölümcül ILD vakaları görülmemiştir. Hastalar pnömonite işaret eden pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hepatotoksisite:

Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984) Derece 3-4 AST (Aspartat transaminaz)/ALT (Alanin transaminaz) artışlarına sahip iki hastada karaciğer biyopsisi ile belgelenmiş, ilaca-bağlı karaciğer hasarı görülmüştür. Ayrıca bir hastada Derece 4 ilaca-bağlı karaciğer hasarı yan etkisi bildirilmiştir. Bu vakalardan ikisi ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984) ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda artmış AST ve ALT düzeyleri (sırasıyla %17 ve %16) bildirilmiştir. Bu olayların çoğu Derece 1 ve 2 şiddetinde olup, Derece ≥ 3 olaylar hastaların sırasıyla %3,7 ve %3,7'sinde bildirilmiştir. Olaylar genellikle tedavinin ilk 3 ayı sırasında meydana gelmiş olup, çoğunlukla geçici yapıdadır ve ALECENSA tedavisinin geçici olarak kesilmesi (hastaların sırasıyla %1,5 ve %3'ü için bildirilmiş) veya dozda azaltma (sırasıyla %2 ve %1,5) ile düzelmiştir. Hastaların %1,2'sinde AST ve %1,5'inde ALT artışları ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. BO28984 faz III klinik çalışmasında, ALECENSA alan hastalarda Derece 3 veya 4 ALT veya AST yükselmelerinin her biri %5 oranında görülürken, krizotinib alan hastalarda bu oranlar sırasıyla %16 ve %11 olmuştur.

Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984) ALECENSA ile tedavi edilen hastaların %21'inde bilirubin artışları bildirilmiştir. Olayların çoğu Derece 1 ve 2 şiddetindedir; Derece 3 olaylar hastaların %3,7'sinde bildirilmiştir. Olaylar genellikle tedavinin ilk 3 ayı sırasında meydana gelmiş olup, çoğunlukla geçicidir ve doz modifikasyonu ile düzelmiştir. Hastaların %7,7'sinde bilirubin artışları doz modifikasyonlarına yol açmış, %2'sinde ise ALECENSA tedavisinin kesilmesini gerektirmiştir. BO28984 faz III klinik çalışmasında, ALECENSA alan

hastalarda Derece 3 veya 4 bilirubin artışları %3,9 oranında görülürken, krizotinib alan hastalarda Derece 3 veya 4 bilirubin artışı görülmemiştir.

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

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

Bradikardi:

Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984) ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda Derece 1 veya 2 bradikardi vakaları (%11) bildirilmiştir. Derece 3 veya daha yüksek şiddette yan etki görülen hasta olmamıştır. ALECENSA ile tedavi edilen 365 hastadan 66'sında (%18) doz sonrası kalp hızı 50 atım/dakikanın altına düşmüştür. BO28984 faz III klinik çalışmasında, ALECENSA alan hastaların %15'inde doz sonrası kalp hızı 50 atım/dakikanın altına düşmüş, krizotinib alan hastalarda bu oran %21 olmuştur. Semptomatik bradikardi yaşayan hastalar Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4'te önerildiği gibi tedavi edilmelidir. ALECENSA tedavisini bırakmaya neden olan bradikardi vakaları görülmemiştir.

Şiddetli miyalji vakaları ve Kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmesi:

Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984), ALECENSA ile tedavi edilen hastalarda miyalji olayları (%23), kas iskelet ağrıları (%0,5) ve artralji (%19) dahil miyalji vakaları (%35) bildirilmiştir. Olayların çoğu Derece 1 veya 2'dir, Dört hasta (%1) Derece 3 olay yaşamıştır. Bu advers olaylar nedeniyle ALECENSA tedavisi doz modifikasyonları sadece iki hastada (%0,5) gerekmiştir; miyaljiye bağlı ALECENSA tedavisi bırakma vakası gözlenmemiştir. Klinik çalışmalardan (NP28761, NP28673, BO28984) elde edilen CPK laboratuvar verilerine göre CPK yükselmesi, ALECENSA ile tedavi edilen 363 hastanın %48'inde görülmüştür. Derece ≥ 3 yükselmelerin sıklığı %4,2'dir. Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984), Derece ≥ 3 CPK yükselmesine kadar geçen medyan zaman 14 gündür. Hastaların %3,5'inde CPK yükselmesi sonucu doz modifikasyonu gerekmiş; CPK yükselmesine bağlı olarak tedavinin kesildiği hasta olmamıştır. BO28984 klinik çalışmasında ALECENSA kolunda bir hastada (%0,7) ve krizotinib kolunda iki hastada (%1,3) şiddetli artralji bildirilmiştir. ALECENSA alan hastaların %3,9'unda ve krizotinib alan hastaların %3,3'ünde Derece ≥ 3 CPK yükselmesi bildirilmiştir.

Gastrointestinal etkiler:

Kabızlık (%38), bulantı (%20), diyare (%19) ve kusma (%14) en yaygın bildirilen gastrointestinal (GI) reaksiyonlardır. Bu olayların çoğu hafif veya orta şiddettedir; Derece 3 olaylar diyare (%1), bulantı (%0,5), kusma (%0,2) ve kabızlık (%0,2) için bildirilmiştir. Bu olaylar ALECENSA tedavisinin kesilmesine yol açmamıştır. Klinik çalışmalarda (NP28761, NP28673, BO28984), kabızlık, bulantı, diyare ve/veya kusma olayları için başlangıca kadar geçen medyan süre 22 gün olmuştur. Olayların sıklığı tedavinin ilk ayından sonra azalmıştır. Faz III BO28984 klinik çalışmasında ALECENSA kolunda bir hastada (%0,7) Derece 3 ve 4 bulantı, diyare ve kabızlık bildirilirken; krizotinib kolunda da bir hastada Derece 3 ve 4 bulantı, diyare ve kusma görülme sıklıkları sırasıyla %3,3, %2 ve %3,3 olmuştur.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein kinaz inhibitörleri, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri

ATC kodu: L01ED03

Etki mekanizması:

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

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:

ALK-pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Daha önce tedavi almamış hastalar

ALECENSA'nın güvenliliği ve etkililiği, daha önce tedavi almamış olan ALK-pozitif KHDAK hastalarında global randomize Faz III açık etiketli klinik çalışmada (BO28984, ALEX) araştırılmıştır. Randomizasyon öncesinde Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistokimyası (IHC) ile tüm hastalardan alınan doku örneklerinin ALK protein ekspresyonu pozitifliği için merkezi olarak test edilmesi gerekmiştir.

Faz III çalışmaya dahil edilen toplam 303 hastadan, 151'i krizotinib koluna ve 152'si günde iki kez 600 mg'lık önerilen dozda oral olarak ALECENSA alan ALECENSA koluna randomize edilmiştir.

ECOG PS (0/1 vs 2), ırk (Asya ve Asya dışı) ve başlangıçtaki SSS metastazı (evet veya hayır) randomizasyon için katmanlama faktörleri olarak belirlenmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, RECIST 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesi uyarınca, krizotinib ile karşılaştırıldığında ALECENSA'nın üstünlüğünü progresyonsuz sağkalıma (PFS) dayalı olarak göstermektedir. ALECENSA için başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri, medyan yaş 58 (krizotinib için 54), %55 kadın (krizotinib için %58), %55 Asya dışı (krizotinib için %54), %61'i sigara içmemiş (krizotinib için %65), %93 ECOG PS 0 veya 1 (krizotinib için %93), %97 Derece IV hastalığı olan (krizotinib için %96), %90 adenokarsinoma histolojisi (krizotinib için % 94), başlangıçta SSS metastazı olan %40 (krizotinib için %38) ve daha SSS radyasyonuna maruz kalmış olan %17 (krizotinib için %14) olmuştur.

Çalışma, primer analizde araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere, PFS'de istatistiksel olarak önemli bir iyileşme göstererek, primer sonlanım noktasını karşılamıştır. Etkililik verileri Tablo 4'te özetlenmekte ve araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 4 BO28984 (ALEX) çalışmasının etkililik sonuçları özeti

	Krizotinib N=151	ALECENSA N=152
Medyan takip süresi (Ay)	17,6 (0,3 – 27 aralığı)	18,6 (0,5 – 29 aralığı)
Primer etkililik parametreleri		
PFS (INV)		
Vaka yaşayan hastalar n (%)	102 (%68)	62 (%41)
Medyan (ay)	11,1	NE
[%95 GA]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[%95 GA]	[0,34; 0,65]	
Katmanlı log-sıra p-değeri	p < 0,0001	
Sekonder etkililik parametreleri		
PFS (IRC)*		
Vaka yaşayan hastalar n (%)	92 (%61)	63 (%41)
Medyan (ay)	10,4	25,7
[%95 GA]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR	0,5	
[%95 GA]	[0,36; 0,7]	
Katmanlı log-sıra p-değeri	p < 0,0001	
SSS progresyonuna kadar geçen zaman (IRC)*, **		
Vaka yaşayan hastalar n (%)	68 (%45)	18 (%12)

Sebeep-spesifik HR [%95 GA] Katmanlı log-sıra p-değeri	0,16 [0,1; 0,28] p < 0,0001	
SSS progresyonu 12 aylık toplam insidans (IRC) % (%95 GA)	%41,4 [33,2; 49,4]	%9,4 [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, *** Yanıt verenler n (%) [%95 GA]	114 (%75,5) [67,8; 82,1]	126 (%82,9) [76; 88,5]
Genel sağkalım* Vaka yaşayan hastalar n (%) Medyan (ay) [%95 GA] HR [%95 GA]	40 (%27) NE [NE; NE]	35 (%23) NE [NE; NE]
Cevap süresi (INV) Medyan (ay) %95 GA	N=114 11,1 [7,9; 13]	N=126 NE [NE; NE]
Temelde ölçülebilir SSS metastazları olan hastalar için SSS-ORR SSS yanıt verenler n (%) [95% GA] SSS-CR n (%) SSS-DOR, Medyan (ay) %95 GA	N=22 11 (%50) [28,2; 71,8] 1 (%5) 5,5 [2,1; 17,3]	N=21 17 (%81) [58,1; 94,6] 8 (%38) 17,3 [14,8; NE]
Temelde ölçülebilir ve ölçülemeyen SSS metastazları için SSS-ORR (IRC) SSS yanıt verenler n (%) [95% GA] SSS-CR n (%) SSS-DOR, Medyan (ay) %95 GA	N=58 15 (%25,9) [15,3; 39] 5 (%9) 3,7 [3,2; 6,8]	N=64 38 (%59,4) [46,4; 71,5] 29 (%45) NE [17,3; NE]

* Hiyerarşik testlerin parçası olan anahtar ikincil sonlanım noktaları

** SSS progresyonunun yarışmalı risk analizi, yarışmalı olaylar olarak sistemik progresyon ve ölüm

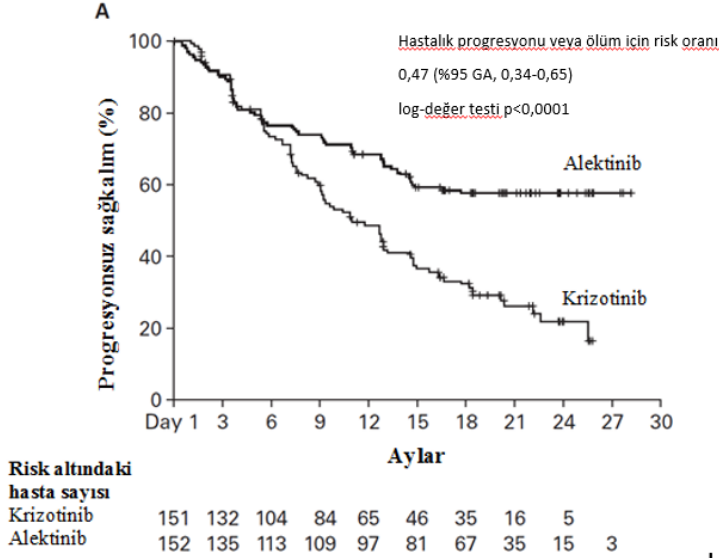
*** Krizotinib kolunda 2 hasta ve alektinib kolunda 6 hasta tam cevap gösterdi.

GA: Güven aralığı; SSS: Santral sinir sistemi; CR: tam yanıt; DOR: yanıt süresi; HR: risk oranı; IRC: Bağımsız inceleme komitesi; INV: araştırmacı; NE: tahmin edilebilir değil; ORR: objektif yanıt oranı; PFS: progresyonsuz sağkalım

PFS faydasının büyüklüğü, başlangıçta merkezi sinir sistemi metastazı olan hastalar (HR = 0,4, %95 GA: 0,25-0,64, ALECENSA için medyan PFS = NE, %95 GA: 9,2-NE, krizotinib için medyan PFS = 7,4 ay, %95 GA: 6,6-9,6) ve başlangıçta merkezi sinir sistemi metastazı olmayan hastalar (HR = 0,51, %95 GA: 0,33-0,8, ALECENSA için medyan PFS = NE, %95

GA: NE, NE, krizotinib için medyan PFS = 14,8 ay, %95 GA:10,8-20,3) için tutarlı olmuş ve her iki alt grupta da ALECENSA'nın krizotinib üzerindeki faydasını göstermiştir.

Şekil 1: BO28984 (ALEX) çalışmasında araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



Daha önce krizotinib ile tedavi edilen hastalar

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

Çalışma NP28673:

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

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

Hasta demografileri, ALK-pozitif KDHAK popülasyonu ile uyumludur. Genel çalışma popülasyonunun demografik özellikleri %67 beyaz, %26 Asyalı, %56 kadındır ve ortalama yaş 52'dir. Hastaların çoğunluğu hiç sigara kullanmamıştır (%70). Başlangıçta hastalarda ECOG (Doğu Ortak Onkoloji Grubu) performansı durumu hastaların %90,6'sında 0 veya 1 ve %9,4'inde 2'dir. Çalışmaya giriş sırasında, hastaların %99'u evre IV hastalığa sahiptir, %61'inde beyin metastazı vardır ve %96'sında tümörler adenokarsinoma olarak

sınıflandırılmıştır. Çalışmada yer alan hastaların %20'sinde hastalık daha önce sadece krizotinib tedavisi sırasında ve %80'inde daha önce krizotinib ve en az bir kemoterapi tedavisi sırasında ilerlemiştir.

Çalışma NP28761:

Çalışma NP28761, daha önce krizotinib ile tedavi edilirken progresyon gösteren ALK pozitif ileri evre KHDAK hastalarında gerçekleştirilen Faz I/II tek kollu çok merkezli bir çalışmadır. Krizotinibe ek olarak, hastalara önceden kemoterapi uygulanmış olabilir. Toplam 87 hasta çalışmanın Faz II kısmında yer almıştır ve önerilen dozda günde iki kez 600 mg oral ALECENSA almıştır.

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

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

NP28673 ve NP28761 çalışmalarının etkililik sonuçları Tablo 5'te ve Merkezi Sinir Sistemi (SSS) sonlanım noktalarının havuzlanmış analizi Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5 NP28673 ve NP28761 çalışmalarının etkililik sonuçları

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

Medyan (ay) [%95 GA]	15,2 [11,2; 24,9]	14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Vaka sayısı N (%)	N = 138 98 (%71)	N = 87 58 (%66,7)
Medyan (ay) [%95 GA]	8,9 [5,6; 12,8]	8,2 [6,3; 12,6]

GA: Güven aralığı, DOR: Yanıt süresi, IRC: Bağımsız inceleme komitesi, NE: Tahmin edilemez, ORR: Objektif Yanıt Oranı, PFS: Progresyonsuz Sağkalım, RE: Değerlendirilebilir yanıt

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

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

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

Tablo 6 NP28673 ve NP28761 çalışmalarının SSS sonlanım noktalarının toplu analiz özeti

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

GA: Güven aralığı, DOR: Yanıt süresi, IRC: Bağımsız inceleme komitesi, ORR: Objektif Yanıt Oranı, NE: Tahmin edilemez

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

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

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

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

Dağılım:

Alektinib ve ana metaboliti M4 ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>%99). Alektinib ve M4'ün ortalama *in vitro* insan kanı-plazma konsantrasyon oranları klinik olarak önemli konsantrasyonlarda sırasıyla 2,64 ve 2,5'tir.

IV uygulamasını takiben alektinibin kararlı haldeki (V_{ss}) geometrik ortalama dağılım hacmi 475 L olup, dokulara aşırı dağılımı göstermektedir.

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

Biyotransformasyon:

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

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

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

Eliminasyon:

Sağlıklı deneklere oral olarak uygulanan ¹⁴C etiketli alektinibin tek doz uygulanmasından sonra radyoaktivite feçeste atılmıştır (ortalama geri kazanım yüzde 97,8), idrarda minimal atılım vardır (ortalama geri kazanım yüzde 0,46). Dozun %84'ü değişmemiş alektinib, %5,8'i ise M4 olarak feçeste atılmıştır.

Bir popülasyon PK analizine göre, alektinibin belirgin klerensi (KL/F) 81,9 L/saattir. Alektinib için her bir eliminasyon yarı ömür tahmininin geometrik ortalaması 32,5 saattir. M4 için karşılık gelen değerler sırasıyla 217 L/saat ve 30,7 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalara 300 mg'lık bir doz uygulanmasından sonra, eşleştirilmiş sağlıklı bireylerdeki parametrelerle karşılaştırıldığında, C_{maks} aynı olmakla birlikte, EAA_{inf} sağlıklı bireylere kıyasla 2,2 kat fazla bulunmuştur. M4'ün C_{maks} ve EAA_{inf} seviyeleri sağlıklı bireylere göre sırasıyla %39 ve %34 daha düşüktür ve bu durum alektinib ve M4'ün kombine maruziyetinin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı bireylere göre 1,8 kat fazla olduğunu göstermektedir.

Karaciğer yetmezliği çalışmasına aynı zamanda orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hasta grubu dahil edilmiş ve eşleştirilmiş sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında bu grupta makul derecede daha yüksek alektinib maruziyeti görülmüştür. Bununla birlikte, Child Pugh B grubundaki bireylerde genel olarak anormal bilirubin, albumin veya protrombin zamanı görülmediğinden, bu grubun tam olarak azalmış metabolik kapasitesi olan orta derecede karaciğer yetmezliği olan bireyleri tam olarak temsil edemediğini göstermektedir.

Yaş, vücut ağırlığı, ırk ve cinsiyetin etkileri:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite:

ALECENSA'nın karsinojenik potansiyelini saptamak için karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Mutajenite:

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

Fertilitede bozulma:

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

Teratojenite

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

Diğer:

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

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

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

Klinik olarak önemli maruziyetlerde maymunlarda hafif bir hipotansif etki gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Laktoz Monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir)
Hidroksipropilselülöz
Sodyum Lauril Sülfat
Karboksimetilselüloz Kalsiyum
Magnezyum Stearat

Kapsül kabuğu:

Karragenan
Potasyum Klorür
Titanyum Dioksit (E171)
Karnauba Mumu
Mısır Nişastası
Hipromeloz

Baskı mürekkebi:

Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
FD&C Mavi No.2 alüminyum lake (E132)
Karnauba Mumu
Beyaz şellak (Lak böceğinin (Laccifer Lacca Kerr) lak salgı maddesinden elde edilmektedir)
Gliseril monooleat
1-bütanol
Dehidre etil alkol

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Orijinal ambalajında, ışıktan ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

8 sert kapsül/blister ihtiva eden alüminyum/alüminyum perfore blisterler

Çoklu ambalajda 224 adet sert kapsül (56'lık 4 paket)

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/681

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ