



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alecensa® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Alectinibhydrochlorid, entsprechend 150 mg Alectinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 33,7 mg Lactose (als Monohydrat) und 6 mg Natrium (als Natriumdodecylsulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißer Hartkapsel mit einer Länge von 19,2 mm und dem Aufdruck „ALE“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil und dem Aufdruck „150 mg“ in schwarzer Tinte auf dem Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Alecensa muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet und überwacht werden.

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC-Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa festgestellt worden sein.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Alecensa beträgt 600 mg (vier Kapseln à 150 mg), zweimal täglich, die zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg).

Dauer der Behandlung

Eine Behandlung mit Alecensa soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Alecensa versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die nächste Dosis muss innerhalb der nächsten 6 Stunden eingenommen werden. Pa-

tienten sollten nicht zwei Dosen gleichzeitig einnehmen, wenn die vorherige Dosis vergessen wurde. Wenn es nach der Einnahme einer Dosis von Alecensa zu Erbrechen kommt, sollen die Patienten ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit Alecensa erforderlich machen. Die Dosis von Alecensa sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn die Patienten die Dosis von 300 mg zweimal täglich nicht vertragen.

Hinweise zur Dosisanpassung werden in Tabelle 1 und 2 gegeben.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Alecensa bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da jedoch die Elimination von Alectinib über die Nieren vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter deuten nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von über 80 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Extrem hohes Körpergewicht (> 130 kg)

Obwohl PK-Simulationen für Alecensa nicht auf eine niedrige Exposition bei Patienten mit extrem hohem Körpergewicht (d. h. > 130 kg) hindeuten, wird Alectinib im Körper weitgehend verteilt. An den klinischen Studien mit Alectinib nahmen Patienten mit sehr unterschiedlichem Körpergewicht von 36,9 kg – 123 kg teil. Es liegen

keine Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht von über 130 kg vor.

Art der Anwendung

Alecensa ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder aufgelöst werden. Sie müssen zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Fälle von ILD/Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen. Die Behandlung mit Alecensa ist bei Patienten, bei denen eine ILD/Pneumonitis diagnostiziert wurde, umgehend zu unterbrechen und dauerhaft abzubrechen, wenn keine anderen, möglichen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei Patienten Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um mehr als 5 × ULN, genauso wie Erhöhungen des Bilirubins um mehr als 3 × ULN auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl dieser Ereignisse (76 % der Patienten mit Erhöhung der hepatischen Aminotransferase und 60 % der Patienten mit Erhöhung des Bilirubins) traten während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurde bei zwei Patienten mit AST/ALT-Erhöhungen von Grad 3–4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt. Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich 3 × ULN und Gesamtbilirubin höher oder gleich 2 × ULN mit einem normalen Wert der alkalischen Phosphatase traten bei einem Patienten in den klinischen Studien zu Alecensa auf.

Die Leberfunktion, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte vor Behandlungsbeginn und dann alle 2 Wochen während der ersten 3 Behandlungsmonate überwacht werden. Danach sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen erfolgen, da die Ereignisse auch nach 3 Monaten auftreten können. Bei Patienten, die Erhöhungen der Aminotransferasen oder des Bilirubins entwickeln, sind häufigere Kontrollen durchzu-

Tabelle 1: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Dosierung
Dosis zu Beginn	600 mg zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	450 mg zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich

führen. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und mit reduzierter Dosis wieder aufzunehmen oder dauerhaft abzubrechen, wie in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei 31 % der Patienten Myalgien oder Schmerzen der Skelettmuskulatur auf. Die Häufigkeit der Myalgien/Schmerzen der Skelettmuskulatur von Grad 3 betrug 1,2%. Dosisanpassungen aufgrund von Myalgien/Schmerzen der Skelettmuskulatur waren bei 0,8 % der Patienten erforderlich.

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei 46 % von 219 Patienten, bei denen CPK-Laborwerte vorlagen, Erhöhungen der CPK auf. Die Inzidenz der CPK-Erhöhungen von Grad 3 betrug 5,0%. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung einer CPK-Erhöhung von Grad 3 lag bei 14 Tagen. Dosisanpassungen aufgrund von CPK-Erhöhungen waren bei 4,0 % der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten angewiesen werden, über unerklärliche Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwächegefühl zu berichten. Im ersten Behandlungsmonat sind CPK-Spiegel alle 2 Wochen zu bestimmen, bei Patienten mit Symptomen wie klinisch indiziert. Basierend auf dem Schweregrad der CPK-Erhöhung ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und danach wieder mit der ursprünglichen oder mit reduzierter Dosis aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Bradykardie

Unter Behandlung mit Alecensa kann eine symptomatische Bradykardie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Herzfrequenz und der Blutdruck sind, wie klinisch indiziert, zu überwachen. Bei Auftreten einer asymptomatischen Bradykardie ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Wenn bei Patienten eine symptomatische Bradykardie oder lebensbedrohliche Ereignisse auftreten, müssen gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursachen, sowie antihypertensive Arzneimittel, überprüft werden und die Behandlung mit Alecensa muss, wie in Tabelle 2 beschrieben, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5, „P-gp-Substrate“ und „BCRP-Substrate“).

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht wurde unter Anwendung von Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind anzuweisen, während der Anwendung und noch mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung längere Sonnenexpositionen zu vermeiden. Die Patienten sind ebenfalls dazu anzuhalten, eine Sonnencreme mit UVA/UVB-Breitspektrum-Lichtschutzfaktor sowie einen Lippschutz (Lichtschutzfaktor ≥ 50) zu verwenden, um sich gegen einen möglichen Sonnenbrand zu schützen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Alecensa kann bei Gabe an Schwangere den Fetus schädigen. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten sich vor einer Schwangerschaft mit Alecensa über die Risiken im Detail informieren.

Tabelle 2: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

CTCAE Grad	Behandlung mit Alecensa
ILD/Pneumonitis jeglicher Schweregrade	Die Behandlung mit Alecensa umgehend unterbrechen und dauerhaft abbrechen, wenn keine anderen potenziellen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten.
ALT- oder AST-Erhöhung Grad ≥ 3 ($> 5 \times$ ULN) mit Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder Grad ≤ 1 ($\leq 3 \times$ ULN), dann Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1).
ALT- oder AST-Erhöhung von Grad ≥ 2 ($> 3 \times$ ULN) mit Gesamtbilirubin-Erhöhung $> 2 \times$ ULN ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.
Bradykardie ^a Grad 2 oder Grad 3 (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, medizinische Intervention indiziert)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder bis zum Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Bradykardie in Verbindung stehen sowie begleitende blutdrucksenkende Arzneimittel überprüfen. Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm. Wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde oder die Anwendung eines gleichzeitig angewendeten mitverursachenden Arzneimittels nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1) nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm.
Bradykardie ^a Grad 4 (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert)	Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen, wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde. Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1) nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm, mit regelmäßiger Überwachung, wie klinisch indiziert. Bei Wiederauftreten Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.
Erhöhung der CPK $> 5 \times$ ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder $\leq 2,5 \times$ ULN, danach die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
Erhöhung der CPK $> 10 \times$ ULN oder eine erneute Erhöhung der CPK $> 5 \times$ ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder $\leq 2,5 \times$ ULN, danach mit der reduzierten Dosis gemäß Tabelle 1 fortsetzen.

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CPK = Kreatin-Phosphokinase; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; ULN = oberer Normalwert

^a Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm).



higen Alter müssen während der Behandlung mit Alecensa und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem kongenitalen Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Die empfohlene Tagesdosis (1.200 mg) von Alecensa enthält 2,1 mmol (oder 48 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alectinib

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist CYP3A4 das primäre Enzym, das den Metabolismus sowohl von Alectinib als auch von dessen aktiven Hauptmetaboliten M4 vermittelt. CYP3A trägt mit 40 %–50 % zum Gesamtlebermetabolismus bei. M4 zeigte eine vergleichbare *In-vitro*-Potenz und Aktivität gegen ALK.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter oraler Dosen von einmal täglich 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 600 mg Alectinib, verminderte C_{max} und AUC_{inf} von Alectinib um 51 % bzw. 73 % und erhöhte C_{max} und AUC_{inf} von M4 2,20- bzw. 1,79-fach. Die Auswirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 war geringfügig, mit einer Reduktion von C_{max} und AUC_{inf} um 4 % bzw. 18 %. Basierend auf den Auswirkungen der kombinierten Exposition mit Alectinib und M4 sind bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa und CYP3A-Induktoren keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut [Hypericum perforatum]) einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter oraler Dosen von zweimal täglich 400 mg Posaconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alectinib, erhöhte C_{max} und AUC_{inf} von Alectinib auf das 1,18- bzw. 1,75-Fache, verminderte C_{max} und AUC_{inf} von M4 um 71 % bzw. 25 %. Die Auswirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 war geringfügig, mit einer Reduktion von C_{max} um 7 % und einer Erhöhung von AUC_{inf} auf das 1,36-Fache. Basierend auf den Auswirkungen auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 sind bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa und CYP3A-Inhibitoren keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-

Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Grapefruit oder Bitterorangen) einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen

Esomeprazol, ein Protonenpumpeninhibitor, zeigte bei wiederholter Gabe von 40 mg einmal täglich keine klinisch relevante Wirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4. Daher sind bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen (z. B. H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazida), keine Dosisanpassungen erforderlich.

Wirkung von Transportern auf die Verfügbarkeit von Alectinib

M4 ist ein P-gp-Substrat. Obwohl Alectinib P-gp inhibiert, ist nicht zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Alectinib und P-gp-Inhibitoren eine wesentliche Wirkung auf die M4-Exposition zeigt.

Wirkungen von Alectinib auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

Alectinib und sein aktiver Hauptmetabolit M4 sind *in vitro* Inhibitoren des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Deswegen können Alectinib und M4 das Potenzial besitzen, die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von P-gp-Transportern zu erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Topotecan, Sirolimus, Everolimus, Nilotinib und Lapatinib) wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

BCRP-Substrate

Alectinib und M4 sind *in vitro* Inhibitoren des Effluxtransporters Brustkrebs-Resistenz-Protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Deswegen können Alectinib und M4 das Potenzial besitzen, die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von BCRP-Transportern zu erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

CYP-Substrate

In vitro zeigen Alectinib und M4 eine schwache, zeitabhängige Inhibierung von CYP3A4; in klinischen Konzentrationen zeigt Alectinib *in vitro* ein schwaches Induktionspotenzial für CYP3A4 und CYP2B6.

Wiederholte Gaben von 600 mg Alectinib hatten keine Auswirkung auf die Exposition mit Midazolam (2 mg), ein sensitives CYP3A-Substrat. Daher ist für gleichzeitig angewendete CYP3A-Substrate keine Dosisanpassung erforderlich.

Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und PXR-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Alecensa eine Schwangerschaft zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die Alecensa erhalten, müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Alecensa bei Schwangeren. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Alecensa bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Patientinnen, die während der Anwendung oder bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa schwanger werden, müssen ihren Arzt kontaktieren und auf die potenzielle Schädigung des Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alectinib und seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Alecensa sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Auswirkung von Alecensa zu untersuchen. In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden keine Nebenwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alecensa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen geboten, da bei Patienten während der Anwendung von Alecensa symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) oder Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Alecensa wurde in den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) bei 253 Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die mit der empfohlenen Dosis von 600 mg zweimal täglich behandelt wurden, beurteilt. Die mediane Behandlungsdauer mit Alecensa betrug 11 Monate.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Obstipation (36 %), Ödeme (34 %, einschließlich peripheres Ödem, Ödeme, generalisiertes Ödem, Ödem des Augenlids, periorbitales Ödem), Myalgien (31 %, einschließlich Myalgien und Schmerzen der Skelettmuskulatur) und Übelkeit (22 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen, die bei Patienten während der Behandlung mit Alecensa in den zulassungsrelevanten klinischen Studien aufgetreten sind, zusammengefasst.

Die in Tabelle 3 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt, wobei folgende Konvention verwendet wurde: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

Fälle von schwerer ILD/Pneumonitis traten bei Patienten auf, die mit Alecensa behandelt wurden. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) trat bei 1 von 253 mit Alecensa behandelten Patienten (0,4 %) eine ILD von Grad 3 auf. Dieses Ereignis führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa. Es gab keine tödlichen Fälle von ILD. Die Patienten sind auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatotoxizität

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurde bei zwei Patienten mit erhöhten AST/ALT-Spiegeln von Grad 3–4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt. Einer dieser Fälle führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa. Erhöhte AST- und ALT-Spiegel (16 % bzw. 14 %) wurden bei Patienten, die im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden, als Nebenwirkungen berichtet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad ≥ 3 wurden bei 2,8 % bzw. 3,2 %

Tabelle 3: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei Patienten auftraten, die in den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden

Systemorganklasse Nebenwirkungen (MedDRA)	Alecensa n = 253		
	Alle Grade (%)	Häufigkeitskategorie (alle Grade)	Grad 3–4* (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie ¹⁾	16	Sehr häufig	2,0
Augenerkrankungen			
Sehstörungen ²⁾	12	Sehr häufig	0
Herzerkrankungen			
Bradykardie ³⁾	7,9	Häufig	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	0,4	Gelegentlich	0,4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	18	Sehr häufig	1,2
Erbrechen	13	Sehr häufig	0,4
Obstipation	36	Sehr häufig	0
Übelkeit	22	Sehr häufig	0,4
Leber- und Gallenerkrankungen			
Arzneimittelbedingte Leberschädigung ⁴⁾	0,8	Gelegentlich	0,8
Erhöhte AST	16	Sehr häufig	2,8
Erhöhte ALT	14	Sehr häufig	3,2
Erhöhtes Bilirubin ⁵⁾	17	Sehr häufig	3,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag ⁶⁾	20	Sehr häufig	0,4
Lichtempfindlichkeit	12	Sehr häufig	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Myalgie ⁷⁾	31	Sehr häufig	1,2
Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut	13	Sehr häufig	3,6
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Erhöhtes Kreatinin im Blut	6,7	Häufig	0,4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödeme ⁸⁾	34	Sehr häufig	0,8

* keine Ereignisse von Grad 5 beobachtet

¹⁾ schließt Fälle von Anämie und niedrigem Hämoglobin ein

²⁾ schließt Fälle von Verschwommensehen, Sehverschlechterung, Mouches volantes, verringerter Sehschärfe, Asthenopie und Diplopie ein

³⁾ schließt Fälle von Bradykardie und Sinusbradykardie ein

⁴⁾ schließt einen Patienten mit gemeldeter arzneimittelbedingter Leberschädigung (laut MedDRA-Terminologie) und einen Patienten mit gemeldeten erhöhten AST- und ALT-Spiegeln von Grad 4, bei dem eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt wurde, ein

⁵⁾ schließt Fälle von erhöhtem Bilirubin im Blut, Hyperbilirubinämie und erhöhtem konjugierten Bilirubin ein

⁶⁾ schließt Fälle von Ausschlag, makulopapulösem Ausschlag, akneiformer Dermatitis, Erythem, generalisiertem Ausschlag, papulösem Ausschlag, juckendem Ausschlag und makulösem Ausschlag ein

⁷⁾ schließt Fälle von Myalgie und muskuloskeletalen Schmerzen ein

⁸⁾ schließt Fälle von peripherem Ödem, Ödem, generalisiertem Ödem, Ödem des Augenlids, periorbitalem Ödem ein



der Patienten berichtet. Die Ereignisse traten generell während der ersten 3 Behandlungsmonate auf, waren in der Regel vorübergehend und bildeten sich nach zeitweiliger Unterbrechung der Behandlung mit Alecensa (berichtet bei 1,2 % bzw. 3,2 % der Patienten) oder einer Dosisreduktion (1,6 % bzw. 0,8 %) zurück. Bei 1,2 % bzw. 1,6 % der Patienten führten AST- oder ALT-Erhöhungen zu einem Abbruch der Behandlung mit Alecensa.

In den zulassungsrelevanten Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurden bei 17 % der mit Alecensa behandelten Patienten erhöhte Bilirubinwerte als Nebenwirkung berichtet. Die Mehrzahl der Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad 3 wurden bei 3,2 % der Patienten berichtet. Die Ereignisse traten generell während der ersten 3 Behandlungsmonate auf, waren in der Regel vorübergehend und bildeten sich nach zeitweiliger Unterbrechung der Behandlung mit Alecensa (bei 4,7 % der Patienten) oder einer Dosisreduktion (2,8 %) zurück. Bei 4 Patienten (1,6 %) führten Erhöhungen der Bilirubinwerte zu einem Abbruch der Behandlung mit Alecensa.

Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich $3 \times$ ULN und des Gesamtbilirubins höher oder gleich $2 \times$ ULN bei normaler alkalischer Phosphatase traten bei einem Patienten (0,2 %), der im Rahmen einer klinischen Studie mit Alecensa behandelt wurde, auf.

Die Leberfunktion der Patienten, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben überwacht und das Vorgehen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen befolgt werden.

Bradykardie

Fälle von Bradykardie (7,9 %) von Grad 1 oder 2 wurden bei Patienten berichtet, die in den zulassungsrelevanten Studien der Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden. 44 von 221 behandelten Patienten (20 %) hatten nach Einnahme von Alecensa eine Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sollten wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen behandelt werden. Kein Fall von Bradykardie führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa.

Schwere Myalgie und Erhöhungen der CPK

Fälle von Myalgie (31 %), einschließlich Myalgie Ereignisse (25 %) sowie muskuloskeletale Schmerzen (7,5 %) wurden bei Patienten berichtet, die in den zulassungsrelevanten Studien der Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden. Die Mehrzahl der Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Bei 3 Patienten (1,2 %) traten Ereignisse von Grad 3 auf. Eine Dosisanpassung der Behandlung mit Alecensa aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse war nur bei 2 Patienten (0,8 %) erforderlich. Die Behandlung mit Alecensa wurde bei keinem dieser Ereignisse von Myalgie abgesetzt. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten Erhöhungen der CPK bei 46 % von 219 Patienten, bei denen CPK-Laborwerte vorlagen, auf. Die Inzidenz der CPK-Erhö-

hungen von Grad 3 betrug 5,0 %. Die mediane Zeit einer CPK-Erhöung von Grad 3 lag bei 14 Tagen. Dosisanpassungen aufgrund von CPK-Erhöhungen waren bei 4,0 % der Patienten erforderlich, ein Absetzen der Behandlung mit Alecensa wegen einer CPK-Erhöung trat nicht auf.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Obstipation (36 %), Übelkeit (22 %), Diarrhö (18 %) und Erbrechen (13 %) waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Reaktionen. Die meisten dieser Ereignisse waren von leichtem oder mäßigem Schweregrad; Ereignisse von Grad 3 wurden bei Diarrhö (1,2 %), Übelkeit (0,4 %) und Erbrechen (0,4 %) berichtet. Diese Ereignisse führten nicht zu einem Absetzen der Behandlung mit Alecensa. Die mediane Zeit bis zum Beginn von Obstipation, Übelkeit, Diarrhö und/oder Erbrechen betrug 18 Tage. Die Ereignisse nahmen nach dem ersten Behandlungsmonat an Häufigkeit ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, sollten engmaschig überwacht werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Alecensa.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01XE36.

Wirkmechanismus

Alectinib ist ein hoch selektiver und potenter ALK- und RET-Tyrosinkinase-Inhibitor. In präklinischen Studien führte eine Inhibierung der ALK-Tyrosinkinase-Aktivität zu einer Blockade der nachgeschalteten Signalwege einschließlich STAT 3 und PI3K/AKT und zu einer Induktion des Tumor-Zelltods (Apoptose).

Alectinib zeigte eine *In-vitro*- und *In-vivo*-Aktivität gegen mutierte Formen des ALK-Enzyms, einschließlich Mutationen, die für eine Resistenz gegenüber Crizotinib verantwortlich sind. Der Hauptmetabolit von Alectinib (M4) hat *in vitro* eine vergleichbare Wirksamkeit und Aktivität gezeigt.

Basierend auf präklinischen Daten ist Alectinib kein Substrat von P-Glykoprotein oder BCRP, die beide Effluxtransporter in der

Blut-Hirn-Schranke sind. Alectinib kann daher in das Zentralnervensystem übertreten und darin verbleiben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei mit Crizotinib vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC wurde in zwei klinischen Studien der Phase I/II (NP28673 und NP28761) untersucht.

NP28673

Bei der Studie NP28673 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Studie der Phase I/II mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die unter einer vorherigen Behandlung mit Crizotinib progressiert wurden. Zusätzlich zu Crizotinib konnten die Patienten eine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Insgesamt wurden 138 Patienten in die Phase II der Studie eingeschlossen und mit Alecensa in der empfohlenen oralen Dosis von 600 mg zweimal täglich behandelt.

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Wirksamkeit von Alecensa durch die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß der Auswertung des zentralen unabhängigen Prüfkomitees (IRC) unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), v1.1, in der Gesamtpopulation (mit oder ohne vorherige Exposition mit einer zytotoxischen Chemotherapie). Der ko-primäre Endpunkt war die Bewertung der ORR gemäß der Auswertung des zentralen IRC unter Verwendung der RECIST-Kriterien, v1.1, bei Patienten mit vorheriger Exposition mit einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine Untergrenze des Konfidenzintervalls der geschätzten ORR über der prä-spezifizierten Schwelle von 35 % würde ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen.

Die demographischen Patientendaten waren konsistent mit denen einer NSCLC ALK-positiven Population. Die demographischen Charakteristika der Gesamt-Studienpopulation waren 67 % Kaukasier, 26 % Asiaten, 56 % Frauen und das mediane Alter betrug 52 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte eine negative Raucheranamnese (70 %). Der Ausgangswert des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status betrug 0 oder 1 bei 90,6 % der Patienten und 2 bei 9,4 % der Patienten. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten 99 % der Patienten eine Erkrankung im Stadium IV. 61 % hatten Gehirnmetastasen und bei 96 % der Patienten wurden die Tumoren als Adenokarzinome klassifiziert. Unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 20 % unter vorheriger Behandlung mit Crizotinib allein und 80 % unter vorheriger Behandlung mit Crizotinib und mindestens einer Chemotherapie progressiert.

Studie NP28761

Bei der Studie NP28761 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Studie der Phase I/II, mit Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die unter einer vorherigen Behandlung mit Crizotinib

progredient waren. Zusätzlich zu Crizotinib konnten Patienten eine vorherige Behandlung mit einer Chemotherapie erhalten haben. Insgesamt wurden 87 Patienten in die Phase II der Studie eingeschlossen und mit Alecensa, in der empfohlenen oralen Dosis von 600 mg zweimal täglich behandelt.

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Wirksamkeit von Alecensa durch die ORR, wie durch das zentrale IRC, unter Anwendung der RECIST-Kriterien v1.1, beurteilt. Eine Untergrenze des Konfidenzintervalls der geschätzten ORR über der präspezifizierten Schwelle von 35 % würde ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen.

Die demographischen Patientendaten waren konsistent mit denen einer NSCLC ALK-positiven Population. Die demographischen Charakteristika der Gesamt-Studienpopulation waren wie folgt: 84 % Kaukasier, 8 % Asiaten, 55 % Frauen und das mediane Alter betrug 54 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte eine negative Raucheranamnese (62 %). Der Ausgangswert des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status betrug 0 oder 1 bei 89,7 % der Patienten und 2 bei 10,3 % der Patienten. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten 99 % der Patienten eine Erkrankung im Stadium IV. 60 % hatten Gehirnmastasen und bei 94 % der Patienten wurden die Tumoren als Adenokarzinome klassifiziert. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 26 % unter vorheriger Behandlung mit Crizotinib allein und 74 % unter vorheriger Behandlung mit Crizotinib und mindestens einer Chemotherapie progredient.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse aus den Studien NP28673 und NP28761 sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Eine Zusammenfassung der gepoolten Analyse der ZNS-Endpunkte ist in Tabelle 5 dargestellt.

Die ORR-Ergebnisse aus den Studien NP28673 und NP28761 waren in allen Untergruppen im Hinblick auf Ausgangs-Patientencharakteristika, wie Alter, Geschlecht, ethnische Abstammung, ECOG-Performance-Status, Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) und vorherige Behandlung mit einer Chemotherapie konsistent, insbesondere unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Patienten in einigen Untergruppen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Alecensa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Lungenkarzinom (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Karzinom) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studien NP28673 und NP28761

Parameter	NP28673 Alectinib 600 mg zweimal täglich	NP28761 Alectinib 600 mg zweimal täglich
Mediane Dauer der Nachbeobachtung (Monate)	21 (Bereich 1–30)	17 (Bereich 1–29)
Primäre Wirksamkeitsparameter		
ORR (IRC) in der RE Population	n = 122 ^a 62 (50,8 %) [41,6 %; 60,0 %]	n = 67 ^b 35 (52,2 %) [39,7 %; 64,6 %]
ORR (IRC) in mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten	n = 96 43 (44,8 %) [34,6 %; 55,3 %]	
Sekundäre Wirksamkeitsparameter		
DOR (IRC)	n = 62 36 (58,1 %) Median (Monate) [95 % KI] [11,2; 24,9]	n = 35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC)	n = 138 98 (71,0 %) Mediane Dauer (Monate) [95 % KI] [5,6; 12,8]	n = 87 58 (66,7 %) 8,2 [6,3; 12,6]

KI = Konfidenzintervall; DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); IRC = unabhängiges Prüfkomitee (*independent review committee*); NE = nicht schätzbar (not estimable); ORR = objektive Ansprechrate (*objective response rate*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression free survival*); RE = auswertbares Ansprechen (*response evaluable*)
^a Es gab 16 Patienten, die gemäß IRC keine messbare Erkrankung hatten und nicht in die durch das IRC auswertbare Population in Bezug auf das Ansprechen eingeschlossen wurden.
^b Es gab 20 Patienten, die gemäß IRC keine messbare Erkrankung hatten und nicht in die durch das IRC auswertbare Population in Bezug auf das Ansprechen eingeschlossen wurden.

Tabelle 5: Zusammenfassung der gepoolten Analyse der ZNS-Endpunkte aus den Studien NP28673 und NP28761

ZNS-Parameter (NP28673 und NP28761)	Alectinib 600 mg zweimal täglich
Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen zu Beginn	n = 50
ZNS ORR (IRC)	
Patienten mit Ansprechen (%)	32 (64,0 %) [49,2 %; 77,1 %]
Vollständiges Ansprechen (CR)	11 (22,0 %)
Partielles Ansprechen (PR)	21 (42,0 %)
ZNS DOR (IRC)	n = 32
Anzahl an Patienten mit Ereignis (%)	18 (56,3 %)
Median (Monate)	11,1
[95 % KI]	[7,6; NE]

KI = Konfidenzintervall; DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); IRC = unabhängiges Prüfkomitee (*independent review committee*); ORR = objektive Ansprechrate (*objective response rate*); NE = nicht schätzbar (*not estimable*)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Alectinib und seines aktiven Hauptmetaboliten (M4) wurden bei ALK-positiven NSCLC-Patienten und gesunden Probanden charakterisiert. Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse lagen die geometrischen Mittel des Steady-State C_{max} , C_{min} und AUC_{0-12hr} (Variationskoeffizient in %) von Alectinib jeweils bei ca. 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) bzw. 7.430 ng × h/ml (45,7 %). Die geometrischen Mittel des Steady-State C_{max} , C_{min} und AUC_{0-12hr} lagen für M4 jeweils bei ca. 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) bzw. 2.810 ng × h/ml (45,9 %).

Resorption

Alectinib wurde bei ALK-positiven NSCLC-Patienten nach oraler Gabe von 600 mg zweimal täglich zusammen mit Nahrungsmitteln resorbiert, wobei T_{max} nach etwa 4 bis 6 Stunden erreicht wurde.

Der Steady-State von Alectinib wird bei kontinuierlicher Gabe von 600 mg zweimal

täglich innerhalb von 7 Tagen erreicht. Das Akkumulationsverhältnis für das Dosisregime von 600 mg zweimal täglich betrug ca. das 6-Fache. Die pharmakokinetische Populationsanalyse weist darüber hinaus auf eine Dosisproportionalität von Alectinib im Dosierungsbereich von 300 mg bis 900 mg bei Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln hin.

Bei gesunden Probanden lag die absolute Bioverfügbarkeit von Alectinib Kapseln bei Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln bei 36,9 % (90 % KI: 33,9 %; 40,3 %).

Nach einer oralen Einzeldosis von 600 mg zusammen mit einer sehr fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit stieg die Exposition mit Alectinib und M4 im Vergleich zum Nüchternzustand um ca. das 3-Fache an (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Alectinib und sein Hauptmetabolit M4 werden unabhängig von der Wirkstoffkonzentration stark an menschliche Plasmaproteine gebunden (> 99 %). Die mittleren menschl-



chen *In-vitro*-Blut/Plasma-Konzentrationsverhältnisse von Alectinib und M4 liegen bei klinisch relevanten Konzentrationen bei 2,64 bzw. 2,50.

Das geometrische Mittel des Steady-State-Verteilungsvolumens (V_{ss}) von Alectinib nach intravenöser Anwendung lag bei 475 l, was auf eine weitgehende Verteilung ins Gewebe hinweist.

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist Alectinib kein P-gp-Substrat. Alectinib und M4 sind keine Substrate von BCRP oder der organischen Anionen-transportierenden Polypeptide (OATP) 1B1/B3.

Biotransformation

In-vitro-Metabolismusstudien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wesentliche CYP-Isoenzym darstellt, das für den Metabolismus von Alectinib und seines Hauptmetaboliten M4 verantwortlich ist. Es wird geschätzt, dass es zu 40 %–50 % am Metabolismus von Alectinib beteiligt ist. Ergebnisse einer Massenbilanzierungsstudie am Menschen zeigten, dass Alectinib und M4 die wesentlichen im Plasma zirkulierenden Anteile waren und zusammen 76 % der Gesamtradioaktivität im Plasma ausmachten. Das geometrische Mittel des Metabolit/Ausgangssubstanz-Verhältnisses im Steady-State beträgt 0,399.

Metabolit M1b wurde als ein weniger häufig auftretender Metabolit sowohl *in vitro* als auch im Humanplasma gesunder Probanden entdeckt. Die Bildung des Metaboliten M1b und seines Nebenisomers M1a wird wahrscheinlich durch eine Kombination von CYP-Isozymen (einschließlich anderer Isozyme als CYP3A) und Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH)-Enzymen katalysiert.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass weder Alectinib noch sein aktiver Hauptmetabolit (M4) in klinisch relevanten Konzentrationen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 inhibieren. OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 oder OCT2 wurde *in vitro* durch Alectinib in klinisch relevanten Konzentrationen nicht gehemmt.

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von C¹⁴-markiertem Alectinib an gesunde Probanden wurde die Mehrheit der Radioaktivität mit den Faeces ausgeschieden (mittlere Wiederfindungsrate 97,8 %) mit minimaler Ausscheidung im Urin (mittlere Wiederfindungsrate 0,46 %). In den Faeces wurden 84 % bzw. 5,8 % der Dosis als unverändertes Alectinib bzw. als M4 ausgeschieden. Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die scheinbare Clearance (CL/F) von Alectinib 81,9 l/h. Das geometrische Mittel der individuellen Halbwertszeit-Schätzungen für Alectinib betrug 32,5 Stunden. Die entsprechenden Werte für M4 betragen 217 l/h bzw. 30,7 Stunden.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Nierenfunktionsstörung

Vernachlässigbare Mengen von Alectinib und seinem aktiven Metaboliten M4 werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden (< 0,2 % der Dosis). Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Expositionen mit Alectinib und M4 bei Patienten mit leichter und mittlerer

Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit denen von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Pharmakokinetik von Alectinib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Da die Elimination von Alectinib hauptsächlich über den Metabolismus in der Leber stattfindet, kann eine Leberfunktionsstörung die Plasmakonzentrationen von Alectinib und/oder seinem Hauptmetaboliten M4 erhöhen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Expositionen mit Alectinib und M4 bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vergleichbar mit denen bei normaler Leberfunktion.

Die Pharmakokinetik von Alectinib und M4 wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, ethnische Abstammung und Geschlecht

Alter, Körpergewicht, ethnische Abstammung und Geschlecht hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die systemische Exposition mit Alectinib und M4. Das Körpergewicht der Patienten, die an klinischen Studien teilnahmen, lag im Bereich von 36,9 kg–123 kg. Es liegen keine Daten zu Patienten mit extrem hohem Körpergewicht (> 130 kg) vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien zum Nachweis des karzinogenen Potenzials von Alecensa wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität

Alectinib war *in vitro* im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) nicht mutagen, verursachte aber einen leichten Anstieg der Anzahl der Aberrationen im zytogenetischen *In-vitro*-Test an Lungenzellen des Chinesischen Hamsters (CHL) mit metabolischer Aktivierung sowie an Mikronuklei in einem Mikronukleustest mit Knochenmark von Ratten. Der Mechanismus der Mikronukleus-Induktion basiert auf einer fehlerhaften Chromosomentrennung (Aneuploidie), jedoch nicht auf einer klastogenen Wirkung auf Chromosomen.

Fertilitätsstörung

Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren zur Bewertung der Auswirkung von Alecensa durchgeführt. In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden jedoch keine unerwünschten Veränderungen an den männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen beobachtet. Diese Studien wurden an Ratten und Affen bei Dosierungen durchgeführt, die dem 2,6- bzw. 0,5-Fachen oder mehr der humanen Exposition entsprachen, berechnet anhand der AUC bei der empfohlenen Dosierung von 600 mg zweimal täglich.

Teratogenität

Alectinib führte zu embryo-fötaler Toxizität bei trächtigen Ratten und Kaninchen. Bei trächtigen Ratten führte Alectinib bei der 4,5-fach höheren humantherapeutischen Exposition (AUC) zu embryo-fötalem Abort und bei der 2,7-fach höheren humantherapeutischen Exposition (AUC) zu kleinen Fe-

ten mit verzögerter Ossifikation und leichten Organfehlbildungen. Bei trächtigen Kaninchen führte Alectinib beim 2,9-Fachen der humantherapeutischen Expositionen (AUC) bei der empfohlenen Dosierung zu embryo-fötalem Abort, zu kleinen Feten und zu einer erhöhten Inzidenz skelettaler Veränderungen.

Sonstiges

Alectinib absorbiert UV-Licht zwischen 200 nm und 400 nm und zeigt in einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest an kultivierten menschlichen Fibroblasten nach UVA-Bestrahlung ein phototoxisches Potenzial.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe waren die primären Zielorgane bei Ratten und Affen bei klinisch relevanten Expositionen das erythropoetische System, der Magen-Darm-Trakt und das hepatobiliäre System.

Bei Expositionen, die der humanen Exposition bei empfohlener Dosierung auf AUC-Basis entsprachen oder 10 %–60 % darüber lagen, wurde eine abnormale Erythrozytenmorphologie beobachtet. Eine Ausdehnung der proliferativen Zone der gastrointestinalen Mukosa wurde in beiden Spezies bei Expositionen, die der humanen AUC-Exposition bei empfohlener Dosierung entsprachen oder 20 %–120 % darüber lagen, beobachtet. Eine Erhöhung der hepatischen, alkalischen Phosphatase (ALP) und des direkten Bilirubins sowie eine Vakuolenbildung/Rückbildung/Nekrose des Gallengangepithels und eine Vergrößerung/fokale Nekrose der Hepatozyten wurde in Ratten und/oder Affen beobachtet bei Expositionen, die der humanen Exposition bei empfohlener Dosierung basierend auf AUC entsprachen oder 20 %–30 % darüber lagen.

Eine leichte hypotensive Wirkung wurde bei Affen bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose
- Natriumdodecylsulfat
- Magnesiumstearat
- Carmellose-Calcium

Kapselhülle

- Hypromellose
- Carrageen
- Kaliumchlorid
- Titandioxid (E171)
- Maisstärke
- Carnaubawachs

Drucktinte

- Eisen(III)-oxid (E172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
- Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
- Carnaubawachs
- Weißer Schellack
- Glycerolmonooleat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium perforierte Blisterpackung mit 8 Hartkapseln.
 Packungsgröße: 224 (4 Packungen mit 56) Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
 6 Falcon Way
 Shire Park
 Welwyn Garden City
 AL7 1TW
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1169/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 16. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

224 (4 Packungen mit 56) Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
 Emil-Barell-Str. 1
 79639 Grenzach-Wyhlen
 Telefon (07624) 14-0
 Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt