

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene clorhidrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 33,7 mg de lactosa (como monohidrato) y 6 mg de sodio (como laurilsulfato de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de color blanco de 19,2 mm, con “ALE” impreso en tinta negra en la tapa y “150 mg” impreso en tinta negra en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alecensa en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Alecensa en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Alecensa se debe instaurar y administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Para la selección de los pacientes con CPNM ALK positivo es necesario un método validado de determinación de ALK. Antes de iniciar el tratamiento con Alecensa se debe confirmar la presencia de CPNM ALK positivo.

Posología

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 1.200 mg).

Los pacientes con insuficiencia hepática grave subyacente (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de inicio de 450 mg dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 900 mg).

Duración del tratamiento

El tratamiento con Alecensa se debe mantener hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis planificada de Alecensa, los pacientes podrán tomar esa dosis, a menos que la próxima dosis se deba tomar dentro de las 6 horas siguientes. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Si se producen vómitos tras una dosis de Alecensa, los pacientes deben tomar la dosis siguiente a la hora programada.

Ajustes de dosis

El manejo de los efectos adversos puede requerir una reducción de la dosis, la interrupción temporal o la suspensión del tratamiento con Alecensa. Se debe reducir la dosis de Alecensa en fracciones de 150 mg en cada una de las dosis diarias en función de la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa se debe suspender de manera permanente si los pacientes no toleran la dosis diaria de 300 mg dos veces al día.

A continuación, se muestran en las Tablas 1 y 2 las recomendaciones para modificar la dosis.

Tabla 1. Esquema de reducción de dosis

Esquema de reducción de dosis	Nivel de dosis
Dosis	600 mg dos veces al día
Primera reducción de dosis	450 mg dos veces al día
Segunda reducción de dosis	300 mg dos veces al día

Tabla 2. Recomendación de modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 4.8)

Grado CTCAE	Tratamiento con Alecensa
EPI/ neumonitis de cualquier grado	Interrumpir inmediatamente y suspender de manera permanente el tratamiento con Alecensa si no se identifican otras posibles causas de EPI/neumonitis.
Elevación de ALT o AST de Grado ≥ 3 (> 5 veces LSN) con bilirrubina total ≤ 2 veces LSN	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta recuperación del estado inicial o hasta Grado ≤ 1 (≤ 3 veces LSN), posteriormente reiniciar con dosis reducida (ver Tabla 1).
Elevación de ALT o AST de Grado ≥ 2 (> 3 veces LSN) con un aumento de la bilirrubina total > 2 veces el LSN, en ausencia de colestasis o hemólisis	Suspender permanentemente el tratamiento con Alecensa.
Bradicardia ^a de Grado 2 o Grado 3 (sintomática, puede ser grave y clínicamente significativa, intervención médica indicada)	<p>Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta recuperación de bradicardia a Grado ≤ 1 (asintomática) o hasta una frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm. Evaluar los medicamentos concomitantes con efecto conocido de bradicardia, así como los medicamentos antihipertensivos.</p> <p>Si se identifica el tratamiento con un medicamento concomitante que produce bradicardia y se suspende o se ajusta su dosis, se puede reiniciar el tratamiento con Alecensa con la dosis anterior, cuando el Grado de bradicardia sea ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm.</p> <p>Si no se identifica ningún medicamento concomitante que produce bradicardia o si estos medicamentos concomitantes no se suspenden ni se modifica su dosis, se puede reiniciar el tratamiento con Alecensa con dosis reducida (ver Tabla 1) cuando el Grado de bradicardia sea ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm.</p>

Grado CTCAE	Tratamiento con Alecensa
Bradycardia ^a de Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)	<p>Suspender permanentemente el tratamiento si no se identifica ningún medicamento concomitante con efecto conocido de bradicardia.</p> <p>Si se identifica el tratamiento con un medicamento concomitante que produce bradicardia, y se suspende o se ajusta su dosis, se puede reiniciar el tratamiento con Alecensa con dosis reducida (ver Tabla 1) cuando el Grado de bradicardia sea ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm, con monitorización cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Suspender permanentemente el tratamiento en caso de recurrencia.</p>
Elevación de CPK > 5 veces LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperación del estado inicial o $\leq 2,5$ veces LSN, reanudar posteriormente con la misma dosis.
Elevación de CPK > 10 veces LSN o una segunda elevación de CPK de 5 veces LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperación del estado inicial o $\leq 2,5$ veces LSN, reanudar posteriormente con una dosis reducida como figura en la Tabla 1.
Anemia hemolítica con hemoglobina < 10 g/dl (Grado ≥ 2)	Suspender temporalmente hasta resolución, luego reanudar con una dosis reducida (ver Tabla 1).

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CPK= creatina fosfoquinasa; CTCAE = Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del NCI; EPI= enfermedad pulmonar intersticial; LSN= límite superior normal

^a Frecuencia cardíaca inferior a 60 pulsaciones por minuto (ppm).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve subyacente (Child-Pugh A) o moderada subyacente (Child-Pugh B). Los pacientes con insuficiencia hepática grave subyacente (Child-Pugh C) deben recibir una dosis inicial de 450 mg administrada dos veces al día (dosis total de 900 mg) (ver sección 5.2). Se recomienda una monitorización adecuada en pacientes con insuficiencia hepática (p.ej. marcadores de función hepática), ver sección 4.4.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Alecensa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. No obstante, como la eliminación de alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos de seguridad y eficacia de Alecensa en pacientes de 65 años y mayores son limitados y no sugieren que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes mayores de 80 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Alecensa en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Peso corporal extremo (> 130 kg)

Aunque las simulaciones farmacocinéticas (PK) para Alecensa no indican baja exposición en pacientes con peso corporal extremo (es decir, > 130 kg), alectinib está ampliamente distribuido y los estudios clínicos para alectinib reclutaron a pacientes dentro de un rango de pesos corporales de 36,9 - 123 kg. No se dispone de datos en pacientes con peso corporal superior a 130 kg.

Forma de administración

Alecensa es para uso oral. Las cápsulas duras se deben tragar enteras, sin abrirlas ni disolverlas. Se deben tomar con alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alectinib o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han notificado casos de EPI/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Alecensa en pacientes diagnosticados de EPI/neumonitis y se debe suspender permanentemente si no se identifican otras posibles causas de EPI/neumonitis (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad

Se ha observado un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) superior a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y un aumento de la bilirrubina de más de 3 veces el LSN en pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes con Alecensa (ver sección 4.8). La mayoría de estos acontecimientos ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento. En los ensayos clínicos pivotaes de Alecensa se notificaron tres pacientes con elevación de AST/ALT de Grado 3-4, que tuvieron daño hepático inducido por el medicamento. Se produjeron elevaciones simultáneas de ALT o AST ≥ 3 veces el LSN y bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, en un paciente tratado con Alecensa en los ensayos clínicos.

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total al inicio del tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente, ya que pueden producirse eventos después de 3 meses, con pruebas más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de las aminotransferasas y bilirrubina. En función de la gravedad de las reacciones adversas, se debe interrumpir el tratamiento con Alecensa y reiniciarlo con una dosis reducida, o bien suspender permanentemente el tratamiento conforme a lo descrito en la Tabla 2 (ver sección 4.2).

Mialgia grave y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)

Se notificaron mialgia o dolor musculoesquelético en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes con Alecensa, incluyendo eventos de Grado 3 (ver sección 4.8).

Se produjeron elevaciones de la CPK en los ensayos clínicos pivotaes con Alecensa, incluyendo eventos de Grado 3 (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) la mediana de tiempo para que se produjera una elevación de CPK de Grado 3 fue de 14 días.

Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico si sufren algún dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Los niveles de CPK deben ser valorados cada dos semanas el primer mes de tratamiento en pacientes que han informado previamente de estos síntomas y cuando esté clínicamente indicado. Según la gravedad de la elevación de CPK, Alecensa se debe interrumpir, reanudar o disminuir la dosis (ver sección 4.2).

Bradicardia

Se puede producir bradicardia sintomática durante el tratamiento con Alecensa (ver sección 4.8). Se deben monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cuando esté clínicamente indicado. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática (ver sección 4.2). Si los pacientes sufren bradicardia sintomática o acontecimientos potencialmente mortales se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causen bradicardia así como los medicamentos antihipertensivos y el tratamiento con Alecensa se debe ajustar conforme a la Tabla 2 (ver secciones 4.2 y 4.5, "sustratos de gp-P" y "sustratos de la BCRP").

Anemia hemolítica

Se ha notificado anemia hemolítica con Alecensa (ver sección 4.8). Si la concentración de hemoglobina es inferior a 10 g/dl y se sospecha de la presencia de anemia hemolítica, suspenda la administración de Alecensa e inicie las pruebas de laboratorio adecuadas. Si se confirma la anemia hemolítica, reanude el tratamiento con una dosis reducida cuando se resuelva como se describe en la Tabla 2 (ver sección 4.2).

Perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Alecensa se ha informado de un aumento del riesgo de padecer perforaciones gastrointestinales (por ejemplo: historial de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal, uso concomitante de medicación con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Alecensa en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Los pacientes deben ser informados de los síntomas de las perforaciones gastrointestinales, y de que consulten rápidamente a su médico en el caso de que estos síntomas aparezcan.

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad a la luz solar con la administración de Alecensa (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando Alecensa y hasta al menos 7 días después de suspender el tratamiento. También se debe aconsejar a los pacientes que empleen una crema solar de amplio espectro con protección ultravioleta A (UVA)/ultravioleta B (UVB) y bálsamo labial (factor de protección solar [FPS] ≥ 50) para protegerse frente a las quemaduras solares.

Mujeres en edad fértil

Alecensa puede dañar el feto si se administra en mujeres embarazadas. Las pacientes en edad fértil que estén siendo tratadas con Alecensa, deben usar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de Alecensa (ver secciones 4.5, 4.6 y 5.3).

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 48 mg de sodio por dosis diaria (1.200 mg), equivalente al 2,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en alectinib

Según los datos *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima que media en el metabolismo tanto de alectinib como de su principal metabolito activo M4, y CYP3A contribuye en un 40% - 50% del total del metabolismo hepático. M4 ha demostrado tener una potencia y actividad *in vitro* similar contra ALK.

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de varias dosis orales de 600 mg de rifampicina una vez al día, un potente inductor de CYP3A, con una única dosis oral de 600 mg de alectinib, redujo la C_{max} y AUC_{inf} de alectinib en un 51% y 73% respectivamente y aumentó la C_{max} y AUC_{inf} de M4 2,20 y 1,79 veces respectivamente. El efecto en la exposición combinada de alectinib y M4 fue menor, reduciendo C_{max} y AUC_{inf} en un 4% y 18%, respectivamente. Basándose en los efectos de la exposición combinada de alectinib y M4, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A. Se recomienda una monitorización apropiada en pacientes que tomen de forma concomitante inductores potentes de CYP3A (incluyendo, pero no limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta de varias dosis orales de 400 mg de posaconazol dos veces al día, un potente inhibidor de CYP3A, con una única dosis oral de 300 mg de alectinib, aumentó la exposición de alectinib, C_{max} y AUC_{inf} 1,18 y 1,75 veces respectivamente y redujo la C_{max} y AUC_{inf} de M4 en un 71% y 25% respectivamente. El efecto en la exposición combinada de alectinib y M4 fue menor, reduciendo C_{max} en un 7% y aumentando AUC_{inf} 1,36 veces. Basándose en los efectos de la exposición combinada de alectinib y M4, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se administra de forma concomitante con inhibidores de CYP3A. Se recomienda una monitorización apropiada en pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores potentes de CYP3A (incluyendo, pero no limitado a ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, pomelo o naranjas de Sevilla).

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

Múltiples dosis de esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, 40 mg una vez al día, demostró no afectar de manera clínicamente relevante a la exposición combinada de alectinib y M4. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se administra de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones u otros medicamentos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos).

Efecto de los transportadores en la disposición de alectinib

M4 es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Como alectinib inhibe gp-P, no se espera que su administración de forma concomitante con inhibidores de gp-P tenga un efecto relevante sobre la exposición de M4.

Efectos de alectinib en otros medicamentos

Sustratos del CYP

In vitro, alectinib y M4 muestran una débil inhibición dependiente del tiempo del CYP3A4, y alectinib exhibe un débil potencial de inducción del CYP3A4 y del CYP2B6 a concentraciones clínicas.

Las dosis múltiples de 600 mg de alectinib no influyeron en la exposición de midazolam (2 mg), un sustrato sensible del CYP3A. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis para los sustratos del CYP3A coadministrados.

No puede excluirse completamente el riesgo de inducción de las enzimas reguladas por el CYP2B6 y el receptor X de pregnano (PXR), aparte del CYP3A4. La eficacia de la administración concomitante de anticonceptivos orales puede verse reducida.

Sustratos de gp-P

In vitro, alectinib y su principal metabolito activo M4 son inhibidores de los transportadores de membrana de la gp-P. Por tanto, alectinib y M4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de gp-P administrados de forma concomitante. Cuando Alecensa se administra de forma concomitante con sustratos de gp-P (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato, topotecán, sirolimus, everolimus, nilotinib y lapatinib), se recomienda realizar los controles adecuados.

Sustratos de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP)

In vitro, alectinib y M4 son inhibidores de los transportadores de membrana de la BCRP. Por tanto, alectinib y M4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP administrados de forma concomitante. Cuando Alecensa se administra de forma concomitante con sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona, topotecán y lapatinib), se recomienda realizar los controles adecuados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Alecensa. Las pacientes en edad fértil que estén siendo tratadas con Alecensa deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de Alecensa (ver secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

No existen datos del tratamiento con alectinib en mujeres embarazadas, o bien estos son limitados. Según su mecanismo de acción, alectinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Pacientes mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Alecensa o en los 3 meses siguientes a la última dosis de Alecensa, deben ponerse en contacto con su médico y se les debe informar sobre el posible daño para el feto.

Lactancia

Se desconoce si alectinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para el recién nacido/lactante. Se debe advertir a las madres que no den el pecho si están tomando Alecensa.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de alectinib. No se han observado efectos adversos en los órganos reproductores masculinos ni femeninos en los estudios de toxicología general (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Alecensa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presenten bradicardia sintomática (ej. síncope, mareos, hipotensión) o trastornos en la visión deben tener especial precaución al conducir o manejar máquinas mientras estén en tratamiento con Alecensa (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a Alecensa en 405 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que participaron en un ensayo clínico de fase III (BO28984) aleatorizado y en dos ensayos clínicos de fase II (NP28761, NP28673) de un único grupo. Estos pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos de fase II (NP28761, NP28673; N=253) la mediana de duración de la exposición a Alecensa fue de 11,2 meses. En el ensayo clínico BO28984 (ALEX; N=152) la mediana de duración de la exposición a Alecensa fue de 28,1 meses, mientras que la mediana de duración de la exposición a crizotinib fue de 10,8 meses.

Las reacciones adversas asociadas al medicamento (RAMs) más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron estreñimiento, mialgia, edema, anemia, erupción, incremento de bilirrubina y náuseas.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se enumeran las RAMs observadas en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos de fase II (NP28761, NP28673) y en un ensayo clínico de fase III (BO28984; ALEX) y durante el periodo de poscomercialización.

Las RAMs enumeradas en la Tabla 3 se presentan de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por categoría de frecuencia, definidas mediante la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia y gravedad decreciente. Dentro del mismo grupo de frecuencia y gravedad, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. RAMs notificadas en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984; N=405), y durante el periodo de poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas RAMs (MedDRA)	Alecensa N = 405	
	Categoría de frecuencia (todos los grados)	Categoría de frecuencia (grados 3-4)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹⁾	Muy frecuentes	Frecuentes
Anemia hemolítica ²⁾	Poco frecuente	-*
Alteraciones del sistema nervioso		
Disgeusia ³⁾	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos oculares		
Trastornos de la visión ⁴⁾	Muy frecuentes	-*
Trastornos cardíacos		
Bradicardia ⁵⁾	Muy frecuentes	-*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales		

Clasificación por órganos y sistemas RAMs (MedDRA)	Alecensa N = 405	
	Categoría de frecuencia (todos los grados)	Categoría de frecuencia (grados 3-4)
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Náuseas	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Estomatitis ⁶⁾	Frecuentes	-*
Trastornos hepato biliares		
Aumento de AST	Muy frecuentes	Frecuentes
Aumento de ALT	Muy frecuentes	Frecuentes
Aumento de bilirrubina ⁷⁾	Muy frecuentes	Frecuentes
Aumento de la fosfatasa alcalina ⁸⁾	Frecuentes	Poco frecuentes
Daño hepático inducido por el fármaco ⁹⁾	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹⁰⁾	Muy frecuentes	Frecuentes
Fotosensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia ¹¹⁾	Muy frecuentes	Frecuentes
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal aguda	Frecuentes	Frecuentes**
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Poco frecuentes**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema ¹²⁾	Muy frecuentes	Frecuentes
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	Muy frecuentes	Poco frecuentes

* No se han observado RAMs de grado 3-4

** Incluye un acontecimiento de Grado 5

¹⁾ incluye casos de anemia y disminución de la hemoglobina

²⁾ Se han reportado casos de anemia hemolítica en el periodo poscomercialización y se han reportado dos casos que sugieren anemia hemolítica en ensayos clínicos. Se ha incluido en el cálculo de frecuencia los siguientes estudios (N=716): NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohorte A, YO29449.

³⁾ incluye casos de disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto

⁴⁾ incluye casos de visión borrosa, alteración visual, partículas flotantes en el vítreo, agudeza visual reducida, astenopia, diplopía, fotofobia y fotopsia

⁵⁾ incluye casos de bradicardia y bradicardia sinusal

⁶⁾ incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca

⁷⁾ incluye casos de aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina conjugada y aumento de la bilirrubina en sangre no conjugada

⁸⁾ El aumento de la fosfatasa alcalina se notificó en el periodo de poscomercialización y en los ensayos clínicos pivotaes de fase II y fase III

⁹⁾ incluye dos pacientes con daño hepático inducido por el medicamento (notificado a MedDRA) así como un paciente con elevación de AST y ALT de Grado 4 del que se documentó daño hepático inducido por el medicamento a través de una biopsia hepática

¹⁰⁾ incluye casos de erupción, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, eritema, erupción generalizada, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular y erupción exfoliativa

¹¹⁾ incluye casos de mialgia, dolor musculoesquelético y artralgia

¹²⁾ incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbital, edema facial y edema localizado

Descripción de reacciones adversas del fármaco seleccionadas

El perfil de seguridad de Alecensa fue considerado en general consistente entre el ensayo clínico pivotal de fase III BO28984 (ALEX) y los ensayos clínicos de fase II (NP28761, NP28673).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

En pacientes tratados con Alecensa se observaron casos de EPI/neumonitis grave. En los estudios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984), 1 de cada 405 pacientes tratados con Alecensa (0,2%) sufrió una EPI de Grado 3. Este evento provocó la retirada del tratamiento con Alecensa. En el estudio clínico de fase III BO28984, no se observó ningún caso de EPI/neumonitis de Grado 3 o 4 en los pacientes que recibieron Alecensa en comparación con un 2,0% de los pacientes que recibieron crizotinib. No se registró ningún caso mortal de EPI en ninguno de los ensayos clínicos. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de neumonitis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984), se notificaron dos pacientes con elevación de AST/ALT de Grado 3 - 4 con daño hepático inducido por el medicamento a través de biopsia hepática. Además, un paciente experimentó una reacción adversa de daño hepático inducido por el medicamento de Grado 4. Dos de estos casos provocaron la retirada del tratamiento con Alecensa. Se notificaron reacciones adversas de aumento de los niveles de AST y ALT (17% y 16% respectivamente) en los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). La mayoría de estos casos fueron de intensidad de Grado 1 y 2, y los casos de Grado ≥ 3 se notificaron en el 3,7% y 3,7% de los pacientes de incremento en los niveles de AST y ALT respectivamente. En general, los casos que se observaron durante los primeros 3 meses de tratamiento fueron normalmente transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento con Alecensa (notificado en el 1,5% y 3,0% de los pacientes, respectivamente) o con la reducción de la dosis (2,0% y 1,5% respectivamente). En el 1,2% y el 1,5% de los pacientes, los aumentos de AST y ALT, respectivamente, provocaron la retirada del tratamiento con Alecensa. En el ensayo clínico de fase III BO28984 se observaron elevaciones de ALT y AST de Grado 3 ó 4 en el 5% de los pacientes que recibieron Alecensa en comparación con el 16% y 11% de los pacientes que recibieron crizotinib.

En los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984), se notificaron reacciones adversas de aumento de bilirrubina en el 21% de los pacientes tratados con Alecensa. La mayoría de los casos fueron de intensidad de Grado 1 y 2; los casos de Grado 3 se notificaron en el 3,7% de los pacientes. En general, los casos que se observaron durante los primeros 3 meses de tratamiento fueron normalmente transitorios y la mayoría se resolvieron con modificaciones en la dosis. En el 7,7% de los pacientes, el aumento de bilirrubina provocó la modificación de la dosis y en el 2,0% de los pacientes provocó la retirada del tratamiento con Alecensa. En el estudio clínico de fase III BO28984, se produjeron elevaciones de la bilirrubina de Grado 3 ó 4 en el 3,9% de los pacientes que recibieron Alecensa en comparación con ningún paciente en los pacientes que recibieron crizotinib.

En un paciente (0,2 %) tratado con Alecensa en los ensayos clínicos, se produjeron elevaciones simultáneas de ALT o AST mayor o igual a tres veces el LSN y bilirrubina total mayor o igual a dos veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal.

Se debe monitorizar la función hepática de los pacientes, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total, como se indica en la sección 4.4, y deben ser controlados como se recomienda en la sección 4.2.

Bradycardia

Se han notificado casos de bradicardia (11%) de Grado 1 o 2 en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). Ningún paciente tuvo un evento de gravedad de Grado ≥ 3 . 66 de los 365 pacientes (18%) tratados con Alecensa tuvieron valores de frecuencia cardíaca inferiores a 50 pulsaciones por minuto (ppm) después de la administración de la dosis. En el ensayo clínico de fase III BO28984 un 15% de los pacientes tratados con Alecensa tuvieron valores de frecuencia cardíaca inferiores a 50 ppm en comparación con el 21% de los pacientes tratados con crizotinib. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben ser controlados como se

recomienda en las secciones 4.2 y 4.4. Ningún caso de bradicardia provocó la retirada del tratamiento con Alecensa.

Mialgia grave y elevación de CPK

Se han notificado casos de mialgia (35%), incluidos episodios de mialgia (23%), dolor musculoesquelético (0,5%), y artralgia (19%) en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). La mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2, y cuatro pacientes (1,0%) tuvieron un episodio de Grado 3. Solo en dos pacientes (0,5%) fue necesario modificar la dosis del tratamiento con Alecensa a causa de estos efectos adversos; el tratamiento con Alecensa no se retiró debido a estos casos de mialgia. Se produjeron elevaciones de CPK en el 48% de 363 pacientes con datos disponibles de laboratorio de CPK en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) tratados con Alecensa. La incidencia de elevaciones de CPK de Grado ≥ 3 fue de 4,2%. En los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) la mediana de tiempo en el caso de elevaciones de CPK de Grado ≥ 3 fue de 14 días. Se realizaron modificaciones en la dosis en el 3,5% de los pacientes que tuvieron elevaciones de CPK; no se produjo la retirada del tratamiento con Alecensa debido a elevaciones de CPK. En el ensayo clínico BO28984 se ha notificado artralgia grave en un paciente (0,7%) en el grupo de alectinib y en dos pacientes (1,3%) en el brazo de crizotinib. Se notificaron elevaciones de CPK de Grado ≥ 3 en el 3,9% de los pacientes que recibieron Alecensa y en el 3,3% de los pacientes que recibieron crizotinib.

Anemia hemolítica

Se han notificado casos de anemia hemolítica en el período posterior a la comercialización, con una gravedad de la anemia desde Grado 1 hasta Grado 3. De los 30 eventos con resultado y medidas adoptadas conocidas con alectinib, la mayoría (66,7%) se recuperó o estaba recuperándose tras una modificación de la dosis de alectinib; el 10,0% se recuperó sin ninguna modificación de la dosis. En los siguientes ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohorte A, YO29449), 2 de los 716 pacientes tratados con Alecensa (0,3%) experimentaron acontecimientos no graves de Grado 1 sugestivos de anemia hemolítica. Uno de estos casos llevó a la interrupción del tratamiento con Alecensa. No se observaron casos de anemia hemolítica de Grado 4 o Grado 5 (mortal) en los ensayos clínicos o en el entorno posterior a la comercialización (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efectos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales (GI) más frecuentes fueron estreñimiento (38%), náuseas (20%), diarrea (19%) y vómitos (14%). La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada; se notificaron eventos de Grado 3 de diarrea (1,0%), náuseas (0,5%), vómitos (0,2%) y estreñimiento (0,2%). Estos eventos no provocaron la retirada del tratamiento con Alecensa. En los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) la mediana de tiempo hasta la aparición de estreñimiento, náuseas, diarrea y/o vómitos fue de 22 días. La mayoría de los acontecimientos disminuyeron su frecuencia después del primer mes de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III BO28984, en el brazo de alectinib se notificaron acontecimientos de Grado 3 y 4 de náuseas, diarrea y estreñimiento, cada uno en un paciente (0,7%), mientras que en el brazo de crizotinib la incidencia de acontecimientos de Grado 3 y 4 de náuseas, diarrea y vómitos fue de 3,3%, 2,0% y 3,3%, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que presenten sobredosis e instaurar cuidados de soporte generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Alecensa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina-quinasa; código ATC: L01ED03.

Mecanismo de acción

Alectinib es un inhibidor muy selectivo y potente de la tirosina quinasa ALK y del reordenamiento durante la transfección (RET). En estudios preclínicos, la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa ALK produjo un bloqueo de las vías de señalización, incluidos el transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT 3) y el fosfoinositol 3-quinasa PI3K/ proteína quinasa B (AKT), y la inducción de la muerte de células tumorales (apoptosis).

Alectinib demostró *in vitro* e *in vivo* actividad contra las formas mutadas de la enzima ALK, incluidas las mutaciones responsables de resistencia a crizotinib. El principal metabolito de alectinib (M4) ha demostrado una potencia y actividad *in vitro* similar.

Según los datos preclínicos, alectinib no es un sustrato de la gp-P ni de la BCRP, que se consideran transportadores de membrana en la barrera hematoencefálica y, por tanto, se puede distribuir y retener dentro del sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo

Pacientes que no han sido previamente tratados

La seguridad y eficacia de Alecensa se estudió en un ensayo clínico de fase III (BO28984, ALEX) global, abierto y aleatorizado en pacientes con CPNM ALK positivo que no habían sido previamente tratados. Antes de realizar la aleatorización del estudio se requirió el análisis de muestras de tejido de todos los pacientes para detectar la expresión positiva de la proteína ALK mediante el ensayo inmunohistoquímico (IHQ) anti-ALK (D5F3) de Ventana.

En el ensayo clínico de fase III se incluyeron un total de 303 pacientes, 151 pacientes fueron aleatorizados al brazo de crizotinib y 152 pacientes fueron aleatorizados al brazo de Alecensa recibiendo Alecensa por vía oral, a la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group performance status ((ECOG) (0/1 vs. 2)), la raza (asiática vs. no asiática) y metástasis del sistema nervioso central (SNC) al inicio (sí vs. no). La variable primaria del ensayo fue demostrar la superioridad de Alecensa frente a crizotinib basándose en la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador utilizando Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) versión 1.1. Las características demográficas y basales de la enfermedad en el brazo de Alecensa fueron edad media 58 años (54 años en el brazo de crizotinib), 55% mujeres (58% en el brazo de crizotinib), 55% no asiáticos (54% en el brazo de crizotinib), 61% sin antecedentes fumadores (65% en el brazo de crizotinib), 93% estado funcional ECOG de 0 a 1 (93% en el brazo de crizotinib), 97% enfermedad en estadio IV (96% en el brazo de crizotinib), 90% histología de adenocarcinoma (94% en el brazo de crizotinib), 40% de metástasis del SNC al inicio del estudio (38 % en el brazo de crizotinib) y el 17% recibió radiación previa en el SNC (14% en el brazo de crizotinib).

El ensayo alcanzó su objetivo primario en el análisis principal, demostrando una mejora en la SLP estadísticamente significativa evaluada por el investigador. Los datos de eficacia se recogen en la

Tabla 4 y la gráfica de Kaplan-Meier para la SLP evaluada por el investigador se muestra en la Figura 1.

Tabla 4 Resultados de eficacia del estudio BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Mediana de tiempo de seguimiento (meses)	17,6 (rango 0,3 – 27,0)	18,6 (rango 0,5 – 29,0)
Variable primaria de eficacia		
SLP (INV)		
Número de pacientes con eventos n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediana (meses)	11,1	NE
[IC 95%]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[IC 95%]	[0,34; 0,65]	
Valor p del test log-rank estratificado	p < 0,0001	
Variables secundarias de eficacia		
SLP (CRI)*		
Número de pacientes con eventos n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediana (meses)	10,4	25,7
[IC 95%]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR	0,50	
[IC 95%]	[0,36; 0,70]	
Valor p del test log-rank estratificado	p < 0,0001	
Tiempo hasta la progresión en el SNC (CRI)*, **		
Número de pacientes con eventos n (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR por una causa específica	0,16	
[IC 95%]	[0,10; 0,28]	
Valor p del test log-rank estratificado	p < 0,0001	
Incidencia acumulada de progresión en el SNC a los 12 meses (CRI)	41,4%	9,4%
[IC 95%]	[33,2; 49,4]	[5,4; 14,7]
TRO (INV)*, ***		
Respondedores n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[IC 95%]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
Supervivencia global*		
Número de pacientes con eventos n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Mediana (meses)	NE	NE
[IC 95%]	[NE; NE]	[NE; NE]
HR	0,76	
[IC 95%]	[0,48; 1,20]	
Duración de la respuesta (INV)		
Mediana (meses)	N=114 11,1	N=126 NE
[IC 95 %]	[7,9; 13,0]	[NE; NE]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
TRO-SNC en pacientes con metástasis del SNC medibles al inicio	N=22	N=21
SNC respondedores n (%) [IC 95%]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
SNC-RC n (%)	1 (5%)	8 (38%)
SNC-DR, mediana (meses) [IC 95%]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8; NE]
TRO-SNC en pacientes con metástasis medibles y no medibles del SNC al inicio (CRI)	N=58	N=64
SNC respondedores n (%) [IC 95%]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
SNC-RC n (%)	5 (9%)	29 (45%)
SNC-DR, mediana (meses) [IC 95%]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

* Las variables secundarias principales forman parte del análisis jerárquico

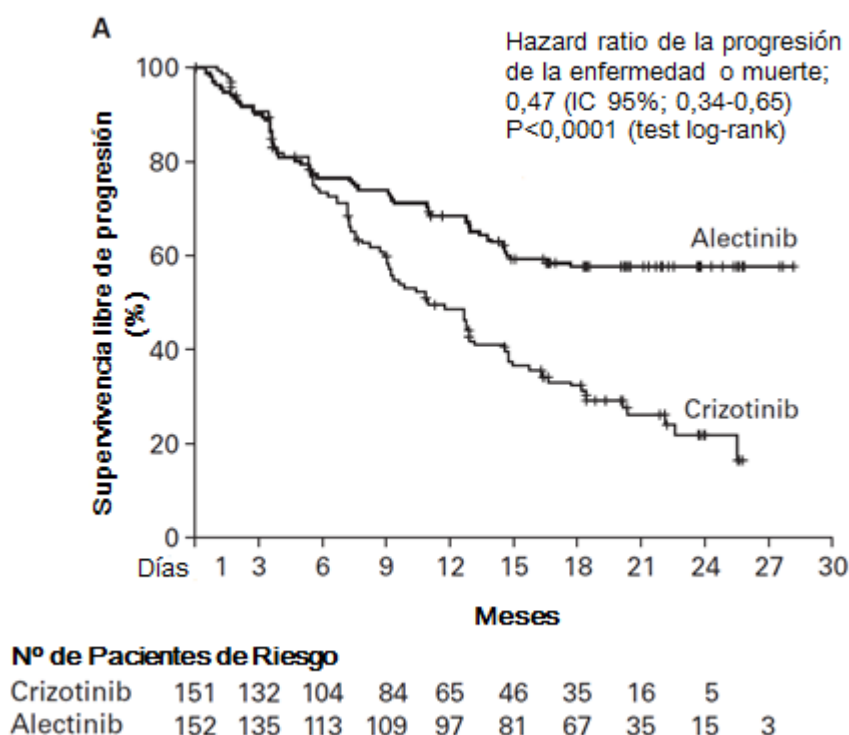
** Comprende análisis de riesgos de la progresión en el SNC, la progresión sistémica y la muerte como eventos que acontecen

*** 2 pacientes en el brazo de crizotinib y 6 pacientes en el brazo de alectinib tuvieron RC

IC = intervalo de confianza; SNC=sistema nervioso central; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; HR = hazard ratio; CRI = Comité de Revisión Independiente; INV = investigador; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SLP = supervivencia libre de progresión

El beneficio de la SLP fue consistente para los pacientes con metástasis del SNC al inicio del estudio (hazard ratio (HR) = 0,40; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,25-0,64; mediana SLP para Alecensa = no estimable (NE), IC 95%: 9,2-NE; mediana SLP para crizotinib= 7,4 meses, IC 95%: 6,6-9,6) y sin metástasis del SNC al inicio del estudio (HR = 0,51; IC 95%: 0,33-0,80; mediana SLP para Alecensa = NE, IC 95%: NE, NE, mediana SLP para crizotinib = 14,8 meses, IC 95%: 10,8-20,3), lo que indica un beneficio de Alecensa sobre crizotinib en ambos subgrupos.

Figura 1: Gráfica de Kaplan Meier SLP evaluada por el investigador en el estudio BO28984 (ALEX)



Pacientes previamente tratados con crizotinib

La seguridad y eficacia de Alecensa en pacientes con CPNM ALK positivo previamente tratados con crizotinib se estudió en dos ensayos clínicos de fase I/II (NP28673 y NP28761).

NP28673

El estudio NP28673 era un estudio de fase I/II, multicéntrico, de un único brazo que fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, que previamente habían progresado al tratamiento con crizotinib. Además de crizotinib, los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con quimioterapia. Se incluyeron un total de 138 pacientes en la fase II del estudio y se les administró Alecensa por vía oral, siguiendo la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

La variable primaria fue la evaluación de la eficacia de Alecensa mediante la tasa de respuesta objetiva (TRO) mediante la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI) empleando los RECIST versión 1.1 en la población global (con y sin exposición previa a tratamientos de quimioterapia citotóxica). La variable co-primaria fue la evaluación de la TRO conforme a la evaluación del CRI empleando los criterios RECIST 1.1 en pacientes con exposición previa a tratamientos de quimioterapia citotóxica. Un límite inferior de confianza de la TRO estimada por encima del umbral pre-especificado de 35% sería lograr un resultado estadísticamente significativo.

Los datos demográficos de los pacientes fueron consistentes con los de la población con CPNM ALK positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron: 67% caucásicos, 26% asiáticos, 56% mujeres y una mediana de edad de 52 años. La mayoría de los pacientes eran no fumadores (70%). El EF ECOG de los pacientes al inicio del estudio era de 0 o 1 en el 90,6% de los pacientes y 2 en el 9,4% de los pacientes. En el momento de su entrada en el estudio, el 99% de los pacientes presentaba enfermedad en estadio IV, un 61% presentaba metástasis cerebral y en el 96% de los pacientes los tumores estaban clasificados como adenocarcinoma. Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 20% había progresado previamente al tratamiento exclusivo con crizotinib y el 80% había progresado previamente con crizotinib y al menos un tratamiento de quimioterapia.

Estudio NP28761

El estudio NP28761 era un estudio de fase I/II, multicéntrico, de un único brazo que fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que previamente habían progresado al tratamiento con crizotinib. Además de crizotinib, los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con quimioterapia. Se incluyeron un total de 87 pacientes en la fase II del estudio y se les administró Alecensa por vía oral siguiendo la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

La variable primaria fue la evaluación de la eficacia de Alecensa mediante la TRO conforme a la evaluación del CRI empleando los criterios RECIST versión 1.1. Un límite inferior de confianza de la TRO estimada por encima del umbral pre-especificado de 35% sería lograr un resultado estadísticamente significativo.

Los datos demográficos de los pacientes fueron consistentes con los de la población con CPNM ALK positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron: 84% caucásicos, 8% asiáticos, 55% mujeres. La mediana de edad era de 54 años. La mayoría de los pacientes eran no fumadores (62%). El EF ECOG al inicio del estudio era de 0 o 1 en el 89,7% de los pacientes y 2 en el 10,3% de los pacientes. En el momento de su entrada en el estudio, el 99% de los pacientes presentaba la enfermedad en estadio IV, un 60% presentaba metástasis cerebral y en el 94% de los pacientes los tumores estaban clasificados como adenocarcinoma. Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 26% había progresado previamente al tratamiento exclusivo de crizotinib y el 74% había progresado previamente a crizotinib y al menos un tratamiento de quimioterapia.

Los principales resultados de eficacia de los estudios NP28673 y NP28761 están resumidos en la Tabla 5. Un resumen del análisis combinado de los resultados a nivel de SNC se presenta en la Tabla 6.

Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios NP28673 y NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dos veces al día	NP28761 Alecensa 600 mg dos veces al día
Mediana de tiempo de seguimiento (meses)	21 (rango 1 – 30)	17 (rango 1 – 29)
VARIABLES PRIMARIAS DE EFICACIA		
TRO (CRI) en población con respuesta evaluable	N = 122 ^a	N = 67 ^b
Nº de respondedores (%) [IC 95%]	62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
TRO (CRI) en pacientes pretratados con quimioterapia	N = 96	
Nº de respondedores (%) [IC 95%]	43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA		
DRO (CRI)	N = 62	N = 35
Número de pacientes con eventos (%)	36 (58,1%)	20 (57,1%)
Mediana (meses) [IC 95%]	15,2 [11,2, 24,9]	14,9 [6,9, NE]
SLP (CRI)	N = 138	N = 87
Número de pacientes con eventos (%)	98 (71,0%)	58 (66,7%)
Mediana de duración (meses) [IC 95%]	8,9 [5,6, 12,8]	8,2 [6,3, 12,6]

IC = intervalo de confianza; DRO = duración de la respuesta objetiva; CRI = comité de revisión independiente; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SLP = supervivencia libre de progresión; RE = respuesta evaluable

^a 16 pacientes no presentaron enfermedad medible al inicio del estudio de acuerdo con el CRI y no fueron incluidos en las respuestas evaluables de la población según el CRI

^b 20 pacientes no presentaron enfermedad medible al inicio del estudio de acuerdo con el CRI y no fueron incluidos en las respuestas evaluables de la población según el CRI

Los resultados de la TRO de los estudios NP28673 y NP28761 fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes de características iniciales como la edad, sexo, raza, EF ECOG, metástasis en el SNC y uso previo de quimioterapia, especialmente teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes en algunos subgrupos.

Tabla 6. Resumen del análisis combinado de las variables a nivel de SNC de los estudios NP28673 y NP28761

Parámetros a nivel de SNC (NP28673 y NP28761)	Alecensa 600 mg dos veces al día
Pacientes con lesiones del SNC medibles al inicio del estudio	N = 50
TRO en SNC (CRI)	32 (64,0%)
Pacientes con respuesta (%)	[49,2% - 77,1%]
[IC del 95%]	11 (22,0%)
Respuesta completa	21 (42,0%)
Respuesta parcial	
	N = 32
DRO en SNC (CRI)	18 (56,3%)
Número de pacientes con eventos (%)	11,1
Mediana (meses)	[7,6, NE]
[IC del 95%]	

IC = intervalo de confianza; DRO = duración de la respuesta objetiva; CRI = comité de revisión independiente; TRO = tasa de respuesta objetiva, NE = no estimable

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Alecensa en todos los grupos de la población pediátrica con cáncer de pulmón (carcinoma microcítico y carcinoma no microcítico) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de alectinib y su principal metabolito activo (M4) se han caracterizado en pacientes con CPNM ALK positivo y en sujetos sanos. Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, la media geométrica (coeficiente de variación en %) de C_{max} , C_{min} y AUC_{0-12hr} en estado estacionario para alectinib fue de aproximadamente 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) y 7.430 ng*h/ml (45,7%), respectivamente. La media geométrica de C_{max} , C_{min} y AUC_{0-12hr} en estado estacionario para M4 fue de aproximadamente 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) y 2.810 ng*h/ml (45,9%), respectivamente.

Absorción

Tras la administración oral de 600 mg dos veces al día con las comidas en pacientes con CPNM ALK positivo, alectinib se absorbió alcanzando el T_{max} después de 4 a 6 horas aproximadamente.

El estado estacionario de alectinib se alcanzó en los 7 días con una dosis continua de 600 mg dos veces al día. El índice de acumulación para el régimen de 600 mg dos veces al día fue de aproximadamente 6 veces. El análisis farmacocinético de la población indica una proporcionalidad de la dosis de alectinib en el rango de dosificación de 300 a 900 mg con alimentos.

La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de alectinib fue del 36,9% (IC del 90%: 33,9% - 40,3%) con alimentos en sujetos sanos.

Tras una administración oral única de 600 mg con comida rica en grasas y altamente calórica, la exposición de alectinib y M4 se incrementó en aproximadamente 3 veces en comparación con la ingesta en ayunas (ver sección 4.2).

Distribución

Alectinib y su principal metabolito M4 presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas humanas (> 99%), independientemente de la concentración de la sustancia activa. Los índices de concentración

media *in vitro* de sangre a plasma en humanos de alectinib y M4 son 2,64 y 2,50 respectivamente, en concentraciones clínicamente relevantes.

La media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de alectinib tras la administración intravenosa (IV) fue de 475 l, lo que indica una amplia distribución en los tejidos.

Basándose en los datos *in vitro*, alectinib no es un sustrato de gp-P. Alectinib y M4 no son sustratos de BCRP o de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3.

Biotransformación

Los estudios metabólicos *in vitro* mostraron que CYP3A4 es la principal isoenzima CYP que media entre alectinib y su principal metabolito M4, y se estima que contribuye entre el 40 y el 50% al metabolismo de alectinib. Los resultados del estudio de balance de masas en humanos demostraron que alectinib y M4 fueron las principales fracciones circulantes en plasma con un 76% de la radioactividad total del plasma. La media geométrica del índice metabolito/molécula original en el estado estacionario es 0,399.

El metabolito M1b se detectó como un metabolito menor *in vitro* y en plasma humano de sujetos sanos. La formación del metabolito M1b y su menor isómero M1a es probable que sea catalizada por una combinación de isoenzimas CYP (incluyendo isoenzimas distintas de CYP3A) y de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH).

Los estudios *in vitro* indican que ni alectinib ni su metabolito activo mayoritario (M4) inhiben CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes. Alectinib no inhibió OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de una única dosis de alectinib marcada con C^{14} a sujetos sanos, la mayor parte de la radioactividad se excretó en las heces (recuperación media del 97,8%), con una excreción mínima en la orina (recuperación media de 0,46%). En las heces se excretó un 84% y un 5,8% de la dosis como alectinib o M4 inalterados, respectivamente.

Según el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento aparente (Cl/F) de alectinib fue de 81,9 l/hora. La media geométrica de la estimación de la semivida de eliminación individual de alectinib fue de 32,5 horas. Los valores correspondientes para M4 fueron 217 l/hora y 30,7 horas, respectivamente.

Perfil farmacocinético en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Por la orina se excretan inalteradas cantidades insignificantes de alectinib y del metabolito activo M4 (< 0,2% de la dosis). Según el análisis farmacocinético de la población, las exposiciones a alectinib y M4 fueron similares en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y en pacientes con función renal normal. El perfil farmacocinético de alectinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Como la eliminación de alectinib se realiza principalmente a través del metabolismo hepático, la insuficiencia hepática puede aumentar la concentración plasmática de alectinib y/o de su principal metabolito M4. Según el análisis farmacocinético de la población, las exposiciones a alectinib y M4 fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con función hepática normal.

Tras la administración de una dosis oral única de 300 mg de alectinib en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la C_{max} fue la misma y la AUC_{inf} fue 2,2 veces mayor en la exposición a alectinib, y la C_{max} y la AUC_{inf} se redujeron en 39% y 34% respectivamente en la exposición a M4. El resultado de la exposición combinada de alectinib y M4 mostró una AUC_{inf} 1,8 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos sanos.

El estudio de insuficiencia hepática también incluía un grupo con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y se observó un modesto aumento en la exposición a alectinib en comparación con los sujetos sanos. No obstante, los sujetos en el grupo Child Pugh B no sufrieron en general anomalías en la bilirrubina, albúmina o tiempo de protombina, indicando que estos parámetros pueden no ser completamente representativos en insuficiencia hepática moderada en individuos con capacidad metabólica disminuida.

Efectos de la edad, peso, raza y sexo

La edad, el peso, la raza y el sexo no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica de alectinib y M4. El rango de pesos corporales para pacientes reclutados en los estudios clínicos es de 36,9 - 123 kg. No se dispone de datos en pacientes con peso corporal extremo (> 130 kg) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinogénico de alectinib.

Mutagenicidad

Alectinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro* pero indujo un ligero aumento de las aberraciones numéricas en el ensayo citogenético *in vitro* con células de pulmón de hámster chino (CHL) con activación metabólica, y micronúcleos en un ensayo de micronúcleos de médula ósea en rata. El mecanismo de inducción de micronúcleos fue una segregación anormal cromosómica (aneugenicidad), en lugar de un efecto clastogénico en los cromosomas.

Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de alectinib. No se han observado efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en los estudios de toxicidad general. Estos estudios se realizaron en ratas y monos con exposiciones iguales o mayores a 2,6 y 0,5 veces la exposición humana, respectivamente, medidas con el área bajo la curva (AUC), a la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Teratogenicidad

Alectinib causó toxicidad embriofetal en ratas y conejas embarazadas. En ratas gestantes, alectinib causó la pérdida embriofetal total (aborto involuntario) a exposiciones de 4,5 veces la exposición humana de AUC y pequeños fetos con retraso en la osificación y anomalías menores de los órganos a exposiciones de 2,7 veces la exposición humana de AUC. En conejas embarazadas, alectinib causó la pérdida embriofetal, fetos pequeños y una mayor incidencia de variaciones esqueléticas a exposiciones de 2,9 veces la exposición humana de AUC a la dosis recomendada.

Otros

Alectinib absorbe la luz ultravioleta (UV) entre 200 y 400 nm y demostró un potencial fototóxico en una prueba de fotosensibilidad *in vitro* en fibroblastos murinos cultivados tras la radiación UVA.

En estudios toxicológicos con repetición de dosis, los órganos diana en ratas y monos con exposiciones clínicamente relevantes, incluían, pero no estaban limitados al sistema eritroide, el tracto gastrointestinal y el sistema hepatobiliar.

Se observó una morfología eritrocitaria anormal con exposiciones iguales o superiores al 10 - 60% de la exposición humana mediante AUC con la dosis recomendada. Se observó una ampliación de la zona proliferativa en la mucosa gastrointestinal (GI) de ambas especies con exposiciones iguales o superiores a 20 - 120% de la exposición AUC en humanos con la dosis recomendada. Se observó un aumento de la fosfatasa alcalina hepática (FAH) y de la bilirrubina directa, además de una vacuolización/degeneración/necrosis del epitelio del conducto biliar y una ampliación/necrosis focal

de los hepatocitos en ratas y/o monos con exposiciones iguales o superiores a 20 - 30% de la exposición AUC en humanos con la dosis recomendada.

Se observó un efecto hipotensor leve en monos con exposiciones clínicamente relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio
Carmelosa cálcica

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa
Carragenano
Cloruro potásico
Dióxido de titanio (E171)
Almidón de maíz
Cera de carnauba

Tinta de impresión

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Laca de aluminio Carmín índigo (E132)
Cera de carnauba
Laca blanca
Monooleato de glicerilo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blisters

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frascos

Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio/aluminio (PA/Alu/PVC/Alu) que contienen 8 cápsulas duras.
Tamaño del envase múltiple: 224 (4 envases de 56) cápsulas duras.

Frasco HDPE con dispositivo de cerrado resistente a su apertura por niños y un desecante integrado.
Tamaño de envase: 240 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Germany

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1169/001
EU/1/16/1169/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de febrero 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach- WyhlenAlemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas duras
alectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene alectinib clorhidrato equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

224 (4 envases de 56) cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1169/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA -BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas duras
alectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene alectinib clorhidrato equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

56 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1169/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas duras
alectinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA-FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas duras
alectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene alectinib clorhidrato equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

240 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1169/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETADO DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas duras
alectinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene alectinib clorhidrato equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

240 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1169/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Alecensa 150 mg cápsulas duras alectinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Alecensa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Alecensa
3. Cómo tomar Alecensa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Alecensa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Alecensa y para qué se utiliza

Qué es Alecensa

Alecensa es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo alectinib.

Para qué se utiliza Alecensa

Alecensa se utiliza para el tratamiento de adultos con un tipo de cáncer de pulmón denominado "cáncer de pulmón no microcítico" ("CPNM"). Se utiliza si su cáncer de pulmón:

- es "ALK positivo": esto significa que sus células cancerosas tienen un defecto en un gen que produce una enzima denominada ALK (quinasa del linfoma anaplásico), ver "Cómo actúa Alecensa" a continuación
- y está en estado avanzado.

Le pueden recetar Alecensa como primer tratamiento para su cáncer de pulmón, o si ya ha recibido tratamiento con un medicamento que contenga "crizotinib".

Cómo actúa Alecensa

Alecensa bloquea la acción de una enzima denominada "tirosina quinasa ALK". Las formas anormales de esta enzima (debido al fallo en el gen que la produce) ayudan a estimular el crecimiento de las células cancerosas. Alecensa puede retardar o detener la progresión del cáncer. También puede ayudar a reducirlo.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Alecensa o por qué este medicamento se le ha recetado, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Alecensa

No tome Alecensa

- si es alérgico a alectinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Alecensa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Alecensa:

- si alguna vez ha tenido problemas estomacales o intestinales como orificios (perforación), o si tiene dolencias que causen inflamación dentro del abdomen (diverticulitis), o si ha sufrido un cáncer abdominal (metástasis). Es posible que Alecensa pueda aumentar el riesgo de desarrollar orificios en la pared de su intestino.
- si sufre un problema hereditario denominado "intolerancia a la galactosa", "deficiencia congénita de lactasa" o "malabsorción de glucosa-galactosa".

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Alecensa.

Consulte a su médico de inmediato después de haber tomado Alecensa:

- si experimenta dolor estomacal o abdominal intenso, fiebre, escalofríos, enfermedad, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, ya que estos podrían ser síntomas de orificios en la pared de su intestino.

Alecensa puede provocar efectos adversos que debe comunicar a su médico inmediatamente. Entre estos se incluyen:

- daño hepático (hepatotoxicidad). Su médico le realizará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses del tratamiento y posteriormente con menos frecuencia. Esto es para comprobar que no tiene ningún problema hepático mientras está tomando Alecensa. Comunique a su médico inmediatamente si experimenta algunos de los siguientes efectos adversos: color amarillento de su piel o del blanco de sus ojos, dolor en el lado derecho del estómago, orina oscura, picor en la piel, disminución del apetito, náuseas o vómitos, cansancio, sangrado y aparición de moratones con mayor facilidad
- latido cardíaco lento (bradicardia)
- inflamación de los pulmones (neumonitis). Alecensa puede provocar una inflamación grave o potencialmente mortal de los pulmones durante el tratamiento. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe inmediatamente a su médico si experimenta nuevos síntomas o un empeoramiento de los existentes, como dificultad para respirar, falta de aire, tos con o sin mucosidad, o fiebre
- dolor muscular intenso, sensibilidad, y debilidad (mialgia). Su médico debe realizarle pruebas sanguíneas al menos cada 2 semanas durante el primer mes y cuando sea necesario durante el tratamiento con Alecensa. Comunique a su médico inmediatamente si nota problemas musculares nuevos o si empeoran, incluyendo dolores musculares inexplicables o dolores musculares que no desaparecen, sensibilidad o debilidad.
- destrucción anormal de los glóbulos rojos (anemia hemolítica). Informe inmediatamente a su médico si se siente cansado, débil o con dificultad para respirar.

Debe vigilar estos síntomas mientras esté tomando Alecensa. Ver "Efectos adversos" en la sección 4 para obtener más información.

Sensibilidad a la luz solar

No tome el sol durante ningún período de tiempo largo mientras esté en tratamiento con Alecensa ni durante 7 días después de interrumpir el tratamiento. Debe emplear crema solar y bálsamo labial con un factor de protección solar (FPS) de 50 o superior para evitar quemaduras.

Pruebas y analíticas

Durante el tratamiento con Alecensa, su médico le realizará análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses del tratamiento y posteriormente con menos frecuencia. Esto es para comprobar que no tiene ningún problema hepático o muscular mientras está tomando Alecensa.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado Alecensa en niños ni adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Alecensa

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos con o sin receta y medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que Alecensa puede afectar al modo en que otros medicamentos actúan. También otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Alecensa.

Informe a su médico o farmacéutico, particularmente, si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- digoxina, un medicamento utilizado para tratar problemas del corazón
- dabigatrán etexilato, un medicamento utilizado para tratar los coágulos de sangre
- metotrexato, un medicamento utilizado para tratar la inflamación grave de las articulaciones, cáncer y psoriasis.
- nilotinib, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer
- lapatinib, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer de mama
- mitoxantrona, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer o esclerosis múltiple (una enfermedad que afecta al sistema nervioso central y que daña el revestimiento que protege los nervios)
- everolimus, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer o en la prevención del rechazo al trasplante de órganos
- sirólimus, un medicamento utilizado para prevenir el rechazo de trasplante de órganos
- topotecán, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer
- medicamentos utilizados en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida/virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA/VIH) (ej. ritonavir, saquinavir)
- medicamentos utilizados para tratar infecciones. Esto incluye medicamentos para tratar infecciones por hongos (antifúngicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) y medicamentos que tratan algunos tipos de infecciones por bacterias (antibióticos como telitromicina)
- hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada en el tratamiento de la depresión
- medicamentos utilizados para detener las convulsiones o ataques (antiepilépticos como la fenitoína, carbamazepina o fenobarbital)
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (ej. rifampicina, rifabutina)
- nefazodona, un medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión.

Anticonceptivos orales

Si toma Alecensa mientras está utilizando anticonceptivos orales, los anticonceptivos orales pueden ser menos efectivos.

Uso de Alecensa con alimentos y bebidas

Informe a su médico o farmacéutico si bebe zumo de pomelo o come pomelo o naranjas de Sevilla mientras está en tratamiento con Alecensa, ya que pueden modificar la cantidad de Alecensa en su cuerpo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción: información para mujeres

- No debe quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si usted puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento con Alecensa. Consulte con su médico los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja. Si toma Alecensa mientras está utilizando anticonceptivos orales, los anticonceptivos orales pueden ser menos efectivos.

Embarazo

- No tome Alecensa si está embarazada ya que podría dañar a su bebé.
- Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento o en los 3 meses posteriores a su última dosis, informe inmediatamente a su médico.

Lactancia

- No debe dar el pecho mientras está tomando este medicamento. Se desconoce si Alecensa puede pasar a leche materna, y por lo tanto dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Tenga especial cuidado cuando conduzca o maneje máquinas ya que puede desarrollar problemas en la visión o lentitud en los latidos del corazón o frecuencia cardíaca baja que pueden conllevar desmayos o mareos mientras está tomando Alecensa.

Alecensa contiene lactosa

Alecensa contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Alecensa contiene sodio

Este medicamento contiene 48 mg de sodio (componente principal de la sal común/de mesa) por dosis diaria recomendada (1.200 mg). Esto equivale al 2,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo tomar Alecensa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuánto tomar

- La dosis recomendada es de 4 cápsulas (600 mg) dos veces al día.
- Esto equivale a un total de 8 cápsulas (1.200 mg) al día.

Si padece problemas hepáticos graves antes de iniciar el tratamiento con Alecensa:

- La dosis recomendada son 3 cápsulas (450 mg) dos veces al día.
- Esto significa que tomará un total de 6 cápsulas (900 mg) cada día.
En ocasiones, su médico puede reducir su dosis, interrumpir su tratamiento durante un corto periodo de tiempo o suspender completamente el tratamiento si se encuentra mal.

Cómo tomarlo

- Alecensa se toma por vía oral. Debe tragar las cápsulas enteras. No abra ni disuelva las cápsulas.
- Alecensa se tiene que tomar con alimentos.

Si vomita después de tomar Alecensa

Si vomita después de tomar una dosis de Alecensa, no tome una dosis extra, espere a la próxima dosis a la hora habitual.

Si toma más Alecensa del que debe

Si toma más Alecensa del que debe, informe inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

Si olvidó tomar Alecensa

- Si faltan más de 6 horas antes de su siguiente dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.
- Si faltan menos de 6 horas antes de su siguiente dosis, no tome la dosis olvidada. Tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Alecensa

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico. Es importante que tome Alecensa dos veces al día durante el tiempo que su médico le haya recetado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden ocurrir los siguientes efectos adversos.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos.

Su médico puede reducir su dosis, interrumpir su tratamiento durante un corto periodo de tiempo o suspender completamente el tratamiento:

- Nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas incluyendo dificultad para respirar, falta de aire, o tos con o sin mucosidad, o fiebre. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón (síntomas potenciales de inflamación de los pulmones: neumonitis). Alecensa puede causar inflamación grave o potencialmente mortal de los pulmones durante el tratamiento.
- Color amarillento de su piel o del blanco de sus ojos, dolor en el lado derecho del estómago, orina oscura, picor en la piel, disminución del apetito, náuseas o vómitos, cansancio, sangrado o aparición de moratones con mayor facilidad (síntomas potenciales de problemas de hígado).
- Nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas de problemas musculares, incluyendo dolores musculares inexplicables o dolores musculares que no desaparecen, sensibilidad o debilidad (síntomas potenciales de problemas musculares).
- Desmayos, mareos y tensión arterial baja (síntomas potenciales de latido cardíaco lento).
- Sensación de cansancio, debilidad o dificultad para respirar (signos potenciales de una destrucción anormal de eritrocitos, conocida como anemia hemolítica).

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- resultados alterados en los análisis de sangre que se le realizan para comprobar la función hepática (niveles elevados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina)
- resultados alterados en los análisis de sangre que se le realizan para comprobar la existencia de lesión muscular (niveles elevados de creatinfosfoquinasa)
- puede notar cansancio, debilidad o falta de aire debido a una reducción del número de glóbulos rojos, conocido como anemia
- vómitos: si vomita después de tomar una dosis de Alecensa, no tome una dosis extra, espere a la próxima dosis a la hora habitual
- estreñimiento
- diarrea
- náuseas
- problemas oculares incluyendo visión borrosa, pérdida de visión, visión de puntos negros o blancos y visión doble.
- erupción
- inflamación provocada por la retención de líquidos en el cuerpo (edema)
- aumento de peso.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- resultados anormales en los análisis de sangre para comprobar la función renal (nivel alto de creatinina)
- resultados anormales en los análisis de sangre para detectar enfermedad hepática o trastornos óseos (alto nivel de fosfatasa alcalina)
- inflamación de la mucosa de la boca

- sensibilidad a la luz del sol: no se exponga al sol durante ningún período de tiempo largo mientras esté tomando Alecensa y durante 7 días después de que interrumpa el tratamiento. Debe emplear crema solar y bálsamo labial con un Factor de Protección Solar de 50 o superior para evitar quemaduras
- alteración del sentido del gusto
- problemas renales incluyendo pérdida rápida de la función renal (insuficiencia renal aguda)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Alecensa

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster o en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Para la presentación en blísters de Alecensa, conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- Para la presentación en frascos de Alecensa, conservar en el embalaje original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Alecensa

- El principio activo es alectinib. Cada cápsula dura contiene clorhidrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.
- Los demás componentes son:
 - *Contenido de la cápsula:* lactosa monohidrato (ver sección 2 "Alecensa contiene lactosa"), hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio (ver sección 2 "Alecensa contiene sodio"), estearato de magnesio y carmelosa cálcica.
 - *Cubierta de la cápsula:* hipromelosa, carragenano, cloruro potásico, dióxido de titanio (E171), fécula de maíz y cera de carnauba.
 - *Tinta de impresión:* óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio carmín índigo (E132), cera de carnauba, laca blanca y monooleato de glicerilo.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de Alecensa son blancas con "ALE" impreso en tinta negra en la tapa y "150 mg" impreso en tinta negra en el cuerpo.

Las cápsulas se presentan en blísters y están disponibles en envases que contienen 224 cápsulas duras (4 envases de 56). También están disponibles en frascos de plástico que contienen 240 cápsulas duras.

Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Germany

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel.: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tel.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel.: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Tel.: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel.: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tel: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel.: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel.: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel.: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel.: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tel.: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel.: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel.: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel.: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel.: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel.: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Tel.: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel.: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel.: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.