

Alecensa ®, Alecensaro ™

Alectinib

Abril de 2024

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Agentes antineoplásicos: inhibidores de la proteína-quinasa.

Código ATC: L01ED03.

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Alectinib

Cada cápsula dura contiene 150 mg de alectinib (equivalentes a 161,3 mg de clorhidrato de alectinib).

Excipientes: Lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa cálcica y estearato de magnesio.

Cubierta capsular: carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio (E171), cera de carnauba, almidón de maíz, hipromelosa, tinta de impresión.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico reseado

Alecensa está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección del tumor en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

Alecensa está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK-positivo.

Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK-positivo y que hayan progresado a, o que no toleren crizotinib.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Indicaciones generales

Para seleccionar a los pacientes con CPNM ALK-positivo se requiere un ensayo de ALK validado. Antes de iniciar el tratamiento con Alecensa se debe determinar si el CPNM es ALK-positivo.

Las cápsulas duras de Alecensa deben tomarse con la comida, ingerirse enteras y no deben abrirse ni disolverse.

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral 2 veces al día (/12h) (dosis diaria total de 1200 mg) (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Duración del tratamiento

Tratamiento adyuvante del CPNM resecado

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento con Alecensa hasta la recidiva del cáncer, la aparición de toxicidad incontrolable o hasta un periodo de 2 años.

Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Alecensa hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

Modificación de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg/12h según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg/12h.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Alecensa.

Tabla 1. Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis	600 mg/12h
Primera reducción de la dosis	450 mg/12h
Segunda reducción de la dosis	300 mg/12h

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales y 2.6 Reacciones adversas)

Grado	Tratamiento con Alecensa
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (todos los grados)	Se interrumpirá de inmediato y se retirará permanentemente si no se han identificado otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
Elevación de la concentración de ALT o AST >5 veces por encima del LSN con una bilirrubina total ≤ 2 veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o ≤ 3 veces por encima del LSN; luego se reanuda con una dosis reducida (v. tabla 1).
Elevación de la concentración de ALT o AST > 3 veces por encima del LSN con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Alecensa.
Bradicardia ^a de grado 2 o de grado 3 (sintomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente hasta alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Se evaluarán los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensores.

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

	Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con la dosis previa, una vez que se haya alcanzado una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm.
Bradicardia ^a de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanudará el tratamiento con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm, vigilando frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente en caso de recidiva.
Aumento de la concentración de CPK >5 veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores $\leq 2,5$ veces por encima del LSN; luego se reanudará con la misma dosis.
Aumento de la concentración de CPK >10 veces por encima del LSN o segunda ocasión de un aumento de la CPK >5 veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores $\leq 2,5$ veces por encima del LSN; luego se reanudará con una dosis reducida, tal como se indica en la tabla 1.
Anemia hemolítica con concentración de	Se suspenderá temporalmente hasta la resolución, se reanudará con una dosis

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

hemoglobina <10 g/dl (grado ≥ 2)	reducida (v. tabla 1) o se retirará permanentemente.
--	--

ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

^a Frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (lpm)

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en menores de 18 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Alecensa en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (v. 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada subyacente. Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg) (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Alecensa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al alectinib o a cualquiera de los excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de una neumonitis. Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente Alecensa si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

Hepatotoxicidad

Se han registrado elevaciones de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) >5 veces por encima del LSN, así como elevaciones de la concentración de la bilirrubina >3 veces por encima del LSN en pacientes participantes en ensayos clínicos fundamentales con Alecensa (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). La mayoría de estos eventos tuvieron lugar en los 3 primeros meses de tratamiento. En los ensayos clínicos de Alecensa se notificó que 3 pacientes con elevaciones de la AST o la ALT de grado 3-4 presentaban una lesión hepática inducida por fármacos. En 1 paciente tratado en ensayos clínicos con Alecensa se observaron elevaciones concomitantes de la ALT o la AST ≥ 3 veces por encima del LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces por encima del LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina.

Se debe evaluar la función hepática (determinación de la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento; a partir de entonces, las evaluaciones se realizarán periódicamente, dado que pueden producirse eventos al cabo de más de 3 meses, y serán más frecuentes en aquellos pacientes que hayan presentado elevaciones de las aminotransferasas y la bilirrubina. Considerando la gravedad de la reacción adversa, se suspenderá provisionalmente la administración de Alecensa y se reanudará con una dosis reducida, o bien se retirará definitivamente, tal como se describe en la tabla 2 (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Mialgias y elevación de la concentración de creatina-cinasa (CPK) de carácter grave

Se han notificado casos de mialgias o dolor osteomuscular en pacientes de ensayos clínicos con Alecensa, incluidos eventos de grado 3.

Se registraron elevaciones de la CPK en ensayos clínicos con Alecensa, incluidos eventos de grado 3. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado ≥ 3 de la CPK fue de 15 días en los ensayos clínicos (v. 2.6.1. *Reacciones adversas*).

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad sin causa aparente. La concentración de CPK debe determinarse cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y según esté indicado desde el punto de vista clínico en los pacientes que refieran síntomas. Según la gravedad de la elevación de la CPK, se suspenderá Alecensa, y posteriormente se reanudará el tratamiento o se reducirá la dosis (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática al administrar Alecensa (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se deben vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial según esté indicado desde el punto de vista clínico. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Si el paciente sufre bradicardia sintomática o eventos potencialmente mortales, se deben evaluar los medicamentos conocidos por causar bradicardia que se estén administrando concomitantemente, así como

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

los antihipertensores, y el tratamiento con Alecensa se ajustará tal como se describe en la tabla 2 (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción - Sustratos de la GPP y la BCRP*).

Anemia hemolítica

Se han notificado casos de anemia hemolítica con Alecensa (v. 2.6.1 *Ensayos clínicos* y 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*). Si la concentración de hemoglobina es <10 g/dl y se sospecha una anemia hemolítica, se debe suspender Alecensa y realizar las pruebas de laboratorio pertinentes. Si se confirma la anemia hemolítica, se reanudará el tratamiento con una dosis reducida tras la resolución o se retirará permanentemente Alecensa (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de fotosensibilidad a la luz solar al administrar Alecensa (v. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*). Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando Alecensa y durante al menos 7 días después de concluir el tratamiento. También se les debe indicar que utilicen un protector solar y protector labial de amplio espectro frente a los rayos ultravioleta A (UVA) y B (UVB), con un factor de protección solar ≥ 50 , para protegerse de una posible quemadura solar.

Toxicidad embriofetal

Alecensa puede causar daño fetal si se administra a una embarazada. El alectinib provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas y conejas preñadas.

Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 semanas después de administrar la última dosis de Alecensa. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa (v. 2.5 *Uso en poblaciones especiales*).

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Anticoncepción

Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 semanas después de administrar la última dosis de Alecensa. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa.

2.5.2 Embarazo

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Alecensa. No se han realizado estudios clínicos de Alecensa en embarazadas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Alecensa puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas.

Las pacientes que se queden embarazadas durante el tratamiento con Alecensa o en las 5 semanas siguientes a la administración de la última dosis de Alecensa deben consultar al médico, quien les debe advertir sobre la posibilidad de daño fetal. Las mujeres que sean parejas de varones tratados con Alecensa, que se queden embarazadas durante el tratamiento con Alecensa o en los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis de Alecensa deben consultar al médico, quien les debe advertir sobre la posibilidad de daño fetal.

Datos obtenidos en animales

En estudios en animales, el alectinib dio lugar a toxicidad embrionofetal (v. 3.3 *Datos no clínicos sobre seguridad*).

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Alecensa durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si Alecensa se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar la repercusión de Alecensa en la producción de leche ni su presencia en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, y debido a la posibilidad de daño para el lactante, se debe recomendar a las pacientes que dejen de amamantar a sus hijos mientras reciben Alecensa.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

2.5.5 Uso en geriatría

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición al Alecensa en 533 pacientes con CPNM ALK-positivo reseado (n=128) o metastásico (n=405). Estos pacientes recibieron Alecensa a la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos de fase II en el CPNM metastásico (NP28761 y NP28673), 253 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 11,2 meses. En el ensayo clínico de fase III en el CPNM metastásico (BO28984), 152 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 28,1 meses. En el ensayo clínico de fase III para el tratamiento adyuvante del CPNM reseado (BO40336), 128 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 23,9 meses.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas (RA) a la medicación más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron el estreñimiento (38,6 %), la mialgia (34,9 %, incluida la mialgia, la artralgia y el dolor musculoesquelético), el edema (28,5 % incluido el edema periférico, generalizado, palpebral, periorbitario, facial, edema localizado e hinchazón periférica, facial, labial, articular y palpebral), la bilirrubina elevada (25,1 %, incluidas la bilirrubina elevada en sangre, la hiperbilirrubinemia, la bilirrubina conjugada elevada y la bilirrubina no conjugada elevada), la AST elevada (22,7%) la anemia (22,3 %, incluidas la anemia, la anemia normocítica normocrómica, la hemoglobina disminuida y los casos indicativos de anemia hemolítica), la ALT elevada (20,1%) y el exantema (20,1 %, incluidos el exantema, el exantema maculopapuloso, la dermatitis acneiforme, el eritema, el exantema generalizado, el exantema papuloso, el exantema prurítico, el exantema maculoso, el exantema exfoliativo y el exantema eritematoso).

En la tabla 3 se enumeran las RA según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en los siguientes ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 y BO40336). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa a la medicación se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 3. Reacciones adversas a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 y BO40336)

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa		
	N = 533		
Clase de órganos	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Categoría

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

y sistemas			de frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	38,6	0,4	Muy frecuente
Náuseas	17,4	0,4	Muy frecuente
Diarrea	17,4	0,9	Muy frecuente
Vómitos	12,0	0,2	Muy frecuente
Estomatitis ¹	3,8	0,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ²	28,5	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias ³	34,9	0,9	Muy frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	19,1	4,3	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema ⁴	20,1	1,1	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	8,3	0,2	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia ⁵	7,3	0,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Bilirrubina elevada ⁶	25,1	3,4	Muy frecuente
AST elevada	22,7	3,0	Muy frecuente
ALT elevada	20,1	3,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	10,9	0,2	Muy frecuente

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

Lesión hepática inducida por fármacos ⁷	0,6	0,6	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ⁸	22,3	3,4	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Trastornos visuales ⁹	9,2	0	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia ¹⁰	11,1	0	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Peso aumentado	12,8	0,8	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	9,8	0,8*	Frecuente
Lesión renal aguda	0,9	0,8*	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y la alimentación			
Hiperuricemia ¹¹	3,4	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	1,3	0,4	Frecuente

* Incluye un evento de grado 5 (observado en un contexto metastásico).

¹ Incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca.

² Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbitario, edema facial, edema localizado, hinchazón periférica, hinchazón facial, hinchazón labial; hinchazón generalizada, hinchazón de las articulaciones e hinchazón palpebral.

³ Incluye casos de mialgias, dolor osteomuscular y artralgias.

⁴ Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico, exantema maculoso, exantema exfoliativo y exantema eritematoso.

⁵ Incluye casos de disgeusia, hipogeusia y alteración del gusto.

⁶ Incluye casos de bilirrubina elevada en sangre, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada elevada y bilirrubina no conjugada elevada en sangre.

⁷ Incluye a dos pacientes con el término del MedDRA notificado de lesión hepática inducida por fármacos, así como 1 paciente con elevación de la AST y la ALT de grado 4 que tenía una lesión hepática inducida por fármacos confirmada mediante biopsia hepática.

⁸ Incluye casos de anemia, hemoglobina disminuida, anemia normocítica normocrómica y casos indicativos de anemia hemolítica.

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

⁹ Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopía,, diplopía y fotopsia.

¹⁰ Incluye casos de bradicardia y de bradicardia sinusal.

¹¹ Incluye casos de hiperuricemia y elevación del ácido úrico en sangre.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a la medicación:

En general, el perfil de seguridad de Alecensa fue coherente en los ensayos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673). A continuación, se describen diferencias importantes observadas entre los estudios.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han dado casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el 1,3% de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. En el 0,4 % de los pacientes, el evento fue de grado 3, y en el 0,9 % de los pacientes motivó la interrupción del tratamiento. No se produjeron casos mortales de EPI/neumonitis en ninguno de los ensayos clínicos.

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos, el 0,6 % de los pacientes presentaron una lesión hepática inducida por fármacos documentada (incluidos 2 pacientes con el término notificado de lesión hepática inducida por fármacos y 1 paciente con elevación notificada de la AST y la ALT de grado 4 que presentaron lesión hepática inducida por fármacos documentada mediante biopsia hepática). Las concentraciones elevadas de AST y ALT se registraron como reacciones adversas en el 22,7 % y 20,1 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La intensidad de la mayoría de estos eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 3,0 % y 3,2 % de los pacientes, respectivamente. Los eventos ocurrieron generalmente en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 2,3 % y 3,6 % de los pacientes, respectivamente) o reducir la dosis (1,7 % y 1,5 %, respectivamente). En el 1,1 % y 1,3 % de los pacientes, las elevaciones de la AST y la ALT, respectivamente, dieron lugar a la interrupción del tratamiento con Alecensa.

La elevación de la bilirrubina se registró como reacción adversa en el 25,1 % de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La intensidad de la mayoría de los eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 3,4 % de los pacientes. Por lo general, los eventos ocurrieron en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y la mayoría se resolvieron tras la modificación de la dosis. En el 7,7% de los pacientes, las elevaciones de la bilirrubina dieron lugar a la interrupción del tratamiento con Alecensa.

Se ha notificado una elevación de la ALT o la AST ≥ 3 veces por encima del LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces por encima del LSN, con fosfatasa alcalina normal, en 1 paciente tratado con Alecensa en ensayos clínicos.

Alecensa (RO5424802) CDS 10.0

Bradycardia

Se han referido casos de bradicardia (11,1 %) en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos; la intensidad de todos los casos fue de grado 1 o 2. En 102 de 521 pacientes (19,6 %) tratados con Alecensa que contaban con ECG seriados, la frecuencia cardíaca después de administrar la dosis fue inferior a 50 lpm.

Mialgias y elevación de la concentración de creatina-cinasa (CPK) de carácter grave

Se han notificado casos de mialgia (34,9 %), que incluían eventos de mialgia (24,0 %), de artralgia (16,1 %) y de dolor osteomuscular (0,9 %), en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y el 0,9 % de los pacientes presentaron un evento de grado 3. Sólo en el 1,7 % de los pacientes fue preciso modificar la dosis debido a estos eventos.

Se registraron elevaciones de la CPK en el 55,6 % de los 491 pacientes de los ensayos clínicos con Alecensa que contaban con datos analíticos de la CPK. La incidencia de elevaciones de grado ≥ 3 de la concentración de CPK fue del 5,5 % en los ensayos clínicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado ≥ 3 de la CPK fue de 15 días. Fue necesario modificar la dosis debido a la elevación de la CPK en el 5,3 % de los pacientes.

Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica en el 3,1 % de los pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos. Estos casos fueron de grado 1 o 2 (no graves) y no motivaron la interrupción del tratamiento.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra los cambios surgidos durante el tratamiento en las alteraciones analíticas en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984, BO40336).

Tabla 4. Cambios de las alteraciones analíticas fundamentales surgidos durante el tratamiento con Alecensa

Parámetro	Alectinib N = 533*	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)°
Análisis bioquímico		

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

Creatinina en sangre elevada	46,3	1,7
AST elevada	63,0	3,4
ALT elevada	45,3	4,2
Creatina-cinasa en sangre elevada	55,6	5,5
Bilirrubina elevada en sangre	54,1	4,0
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	54,5	0,2
Ácido úrico elevado en sangre [#]	30,5	0
Análisis hematológico		
Hemoglobina reducida	64,4	4,4

AST = aspartato-aminotransferasa; ALT = alanina-aminotransferasa.

Nota: Las alteraciones analíticas se basaron en la versión 5.0 de los criterios comunes de terminología para eventos adversos (del inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (del inglés, *National Cancer Institute* [NCI]).

° No se notificó ninguna alteración analítica de grado 5.

* Se excluyó a los pacientes sin evaluaciones analíticas posteriores al inicio; N = 525 para la creatinina en sangre, la AST, la ALT, la bilirrubina en sangre, la fosfatasa alcalina en sangre y la hemoglobina; N = 491 para la creatina-fosfocinasa en sangre.

Datos disponibles sobre el ácido úrico en el estudio BO40336, n = 128.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

En el periodo de poscomercialización de Alecensa, así como en los ensayos clínicos [v. 2.6.1 *Ensayos Clínicos*], se notificó la elevación de la fosfatasa alcalina y la anemia hemolítica como reacciones adversas a la medicación.

2.7 SOBREDOSIS

No existe experiencia con sobredosis en los ensayos clínicos. Se vigilará estrechamente a los pacientes que sufran una sobredosis, y se instaurará tratamiento de apoyo. No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis de Alecensa.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos del alectinib en otros fármacos

Sustratos del CYP

Los resultados de estudios *in vitro* indican que ni el alectinib ni su principal metabolito activo (M4) inhiben al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. El alectinib y su metabolito M4 muestran una débil actividad inhibidora del CYP3A4 dependiente del tiempo. *In vitro*, el alectinib muestra una débil capacidad de inducción del CYP3A4 y del CYP2B6 a concentraciones clínicas.

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

Los resultados de un estudio clínico de interacciones farmacológicas en pacientes con CPNM ALK-positivo demuestran que dosis múltiples de alectinib no influyen en la exposición al midazolam (prototipo de sustrato del CYP3A). Así pues, no es preciso ajustar la dosis si se coadministran sustratos del CYP3A.

Aunque estudios *in vitro* indican que el alectinib es un inhibidor del CYP2C8, el modelado farmacocinético con base fisiológica respalda que, a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico, el alectinib no puede aumentar la concentración plasmática de sustratos del CYP2C8 administrados concomitantemente.

Sustratos de la GPP y la BCRP

In vitro, el alectinib y su metabolito M4 son inhibidores de dos bombas de expulsión: la glicoproteína P (GPP) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). En consecuencia, el alectinib puede aumentar la concentración plasmática de sustratos de la GPP o la BCRP administrados concomitantemente (no se prevé que la exposición aumente a más del doble). Cuando el alectinib se coadministra con sustratos de la GPP o la BCRP con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo: digoxina, dabigatrán, metotrexato), se recomienda vigilar adecuadamente al paciente.

Efectos de otros fármacos en el alectinib

Según los datos obtenidos *in vitro*, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del alectinib y de su principal metabolito activo, M4; el 40-50 % del metabolismo hepático total corresponde al CYP3A. M4 ha demostrado tener una potencia y una actividad *in vitro* similares a las del alectinib frente a la ALK.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina (un inductor potente del CYP3A) de 600 mg una vez al día (/24h) junto con una dosis oral única de 600 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin rifampicina [intervalo de confianza del 90 %]: $C_{\text{máx}}$: 0,96 [0,88-1,05], ABC_{inf} : 0,82 [0,74-0,90]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre Alecensa con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de posaconazol (un inhibidor potente del CYP3A) de 400 mg/12h junto con una dosis oral única de 300 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin posaconazol [IC 90 %]: $C_{\text{máx}}$: 0,93 [0,81-1,08], ABC_{inf} : 1,36 [1,24-1,49]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre Alecensa con inhibidores del CYP3A.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

Aunque la hidrosolubilidad del alectinib *in vitro* depende del pH, un estudio clínico de interacciones farmacológicas específico en el que se administró un inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol, en dosis de 40 mg/24h, no evidenció efectos clínicamente relevantes en la exposición combinada al alectinib y a M4. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se coadministre con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H₂ o antiácidos).

Efecto de los transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del alectinib

Según los datos obtenidos *in vitro*, el alectinib no es un sustrato de la GPP. Ni el alectinib ni M4 son sustratos de la BCRP o del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3. Por el contrario, M4 es un sustrato de la GPP. El alectinib inhibe a la GPP y, por consiguiente, no es previsible que la administración concomitante con inhibidores de la GPP tenga un efecto importante en la exposición a M4.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

El alectinib es un inhibidor sumamente selectivo y potente de las tirosina-cinasas receptoras ALK y RET. En estudios no clínicos, la inhibición de la actividad tirosina-cinasa de ALK bloqueó las vías de transmisión de señales subsiguientes, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT, e indujo la muerte de las células tumorales (apoptosis).

Tanto *in vitro* como *in vivo*, el alectinib ha demostrado tener actividad contra formas mutantes de la enzima ALK, incluidas mutaciones responsables de la resistencia al crizotinib. El principal metabolito del alectinib (M4) ha demostrado tener *in vitro* una potencia y una actividad similares.

Según los datos no clínicos, el alectinib no es un sustrato de la GPP o de la BCRP —ambas proteínas son bombas de expulsión en la barrera hematoencefálica—, y por lo tanto el alectinib puede distribuirse y mantenerse en el sistema nervioso central (SNC). El alectinib indujo la regresión tumoral en modelos no clínicos de xenoinjerto en el ratón (incluida la actividad antitumoral en el encéfalo) y prolongó la supervivencia en modelos animales de tumores intracraneales.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico ALK-positivo reseado

La eficacia de Alecensa en el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM ALK-positivo tras una resección tumoral completa se determinó en un ensayo clínico internacional aleatorizado de fase III sin enmascaramiento (BO40336; ALINA). Los pacientes

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

considerados aptos para participar debían presentar CPNM en estadio IB (tumores ≥ 4 cm)-IIIA según el sistema de estadificación de la Unión para el Control Internacional del Cáncer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC), 7ª edición, con tumores ALK-positivos identificados mediante una prueba local de ALK aprobada por la FDA o con marcado CE, o realizada de forma centralizada mediante el ensayo inmunohistoquímico (IHQ) Ventana ALK (D5F3).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Alecensa o quimioterapia con un derivado del platino después de la resección tumoral. La aleatorización se estratificó según la raza (asiática y no asiática) y el estadio de la enfermedad (IB, II y IIIA). Alecensa se administró en la dosis oral recomendada de 600 mg dos veces al día durante un total de 2 años, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable. La quimioterapia con un derivado del platino se administró por vía intravenosa durante 4 ciclos, cada uno de los cuales duró 21 días, según uno de los esquemas siguientes:

- Cisplatino 75 mg/m² el día 1 más vinorelbina 25 mg/m² los días 1 y 8
- Cisplatino 75 mg/m² el día 1 más gemcitabina 1250 mg/m² los días 1 y 8
- Cisplatino 75 mg/m² el día 1 más pemetrexed 500 mg/m² el día 1

En caso de intolerancia a un esquema con cisplatino, se administró carboplatino en lugar de cisplatino en las combinaciones anteriores a una dosis de 5 mg/ml/min o 6 mg/ml/min de carboplatino libre según la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin cáncer (SVSC) evaluada por el investigador. La SVSC se definió como el periodo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha en que se diera cualquiera de las siguientes circunstancias: primera recidiva documentada del cáncer, nuevo CPNM primario o muerte por cualquier causa (lo que antes ocurriera). Los criterios secundarios y exploratorios de valoración de la eficacia fueron la supervivencia global (SVG) y el tiempo transcurrido hasta la recidiva en el SNC o la muerte (SNC-SVSC).

Se estudió a un total de 257 pacientes; 130 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de Alecensa y 127 al grupo de quimioterapia. En conjunto, la mediana de la edad fue de 56 años (intervalo: 26-87), el 24 % tenían ≥ 65 años, el 52 % eran mujeres, el 56 % eran asiáticos, el 60 % nunca habían fumado, el 53 % tenían un estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (EF ECOG) de 0, el 10 % de los pacientes tenían un estadio IB, el 36 % tenían un estadio II y el 54 % tenían un estadio IIIA.

En el estudio ALINA se observó una mejora estadística y clínicamente significativa de la SVSC en los pacientes tratados con Alecensa en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia, en las poblaciones de pacientes con estadios II-IIIA y IB-IIIA (IDT). Los datos de SVG no estaban maduros en el momento del análisis de la SVSC, y se notificó un 2,3 % de muertes en total. La mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia fue de 27,8 meses en el grupo de Alecensa y de 28,4 meses en el grupo de quimioterapia.

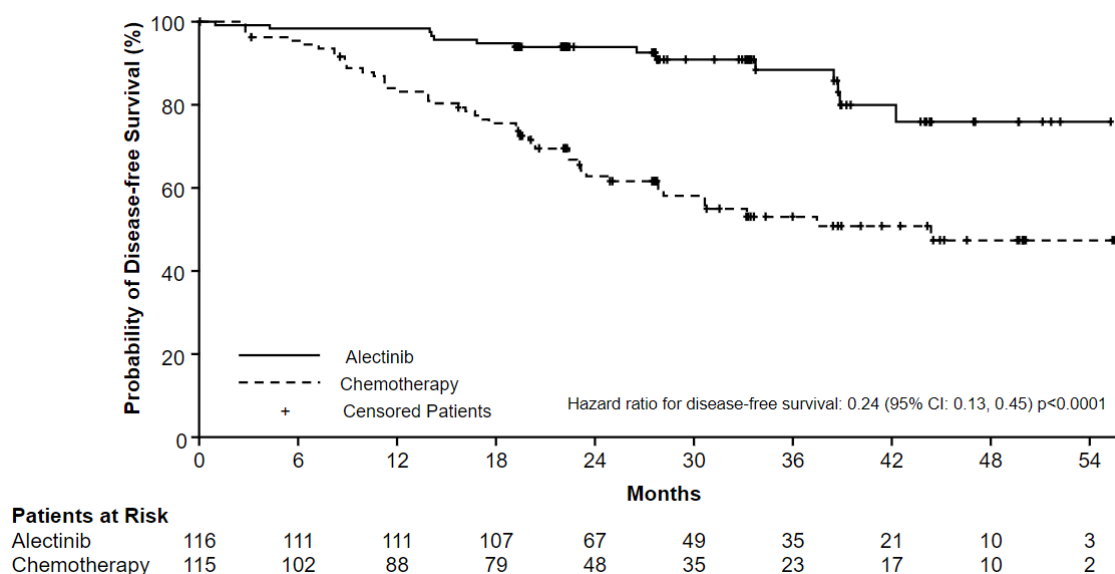
Los resultados de eficacia de la SVSC se resumen en la tabla 5, la figura 1 y la figura 2.

Tabla 5: Resultados de la SVSC evaluados por el investigador en el estudio ALINA

Parámetro de valoración de la eficacia	Población en estadio II-III A		Población IDT	
	Alecensa N=116	Quimioterapia N=115	Alecensa N=130	Quimioterapia N=127
Número de eventos de SVSC (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Mediana de la SVSC, meses (IC95%)	n. e. (n. e.; n. e.)	44,4 (27,8; n. e.)	n. e. (n. e.; n. e.)	41,3 (28,5, n. e.)
HR estratificado (IC95%)*	0,24 (0,13, 0,45)		0,24 (0,13, 0,43)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)*	<0,0001		<0,0001	
Tasa sin eventos a los 2 años, % (IC95%)	93,8 (89,4, 98,3)	63,0 (53,3, 72,7)	93,6 (89,4, 97,9)	63,7 (54,6, 72,9)
Tasa sin eventos a los 3 años, % (IC95%)	88,3 (80,8, 95,8)	53,3% (42,3, 64,2)	88,7 (81,8, 95,6)	54,0 % (43,7, 64,2)

SVSC = supervivencia sin cáncer; IDT = población por intención de tratar; IC = intervalo de confianza; n. e. = no estimable; HR = cociente de riesgos instantáneos *Estratificado por raza en el estadio II-III A, estratificado por raza y estadio en el estadio IB-III A.

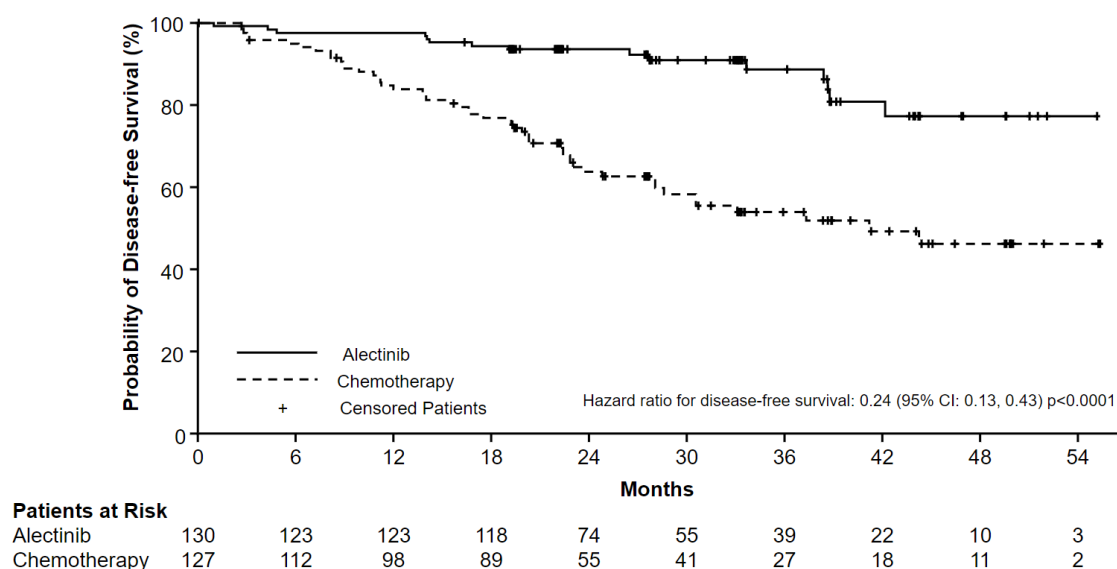
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin cáncer en la población en estadio II-III A



Alecensa (RO5424802) CDS 10.0

De arriba abajo: Probability of Disease-free Survival (%): Probabilidad de supervivencia sin cáncer (%); Chemotherapy: Quimioterapia; Censored Patients: Pacientes censurados; Hazard ratio for disease-free survival: 0.24 (95% CI: 0.13, 0.45) $p < 0.0001$; Cociente de riesgos instantáneos para la supervivencia sin cáncer: 0,24 (IC95%: 0,13, 0,45) $p < 0,0001$; Months: Meses; Patients at risk: Pacientes en riesgo.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin cáncer en la población IDT



De arriba abajo: Probability of Disease-free Survival (%): Probabilidad de supervivencia sin cáncer (%); Chemotherapy: Quimioterapia; Censored Patients: Pacientes censurados; Hazard ratio for disease-free survival: 0.24 (95% CI: 0.13, 0.43) $p < 0.0001$; Cociente de riesgos instantáneos para la supervivencia sin cáncer: 0,24 (IC95%: 0,13, 0,43) $p < 0,0001$; Months: Meses; Patients at risk: Pacientes en riesgo.

Un análisis exploratorio de la SVSC-SNC en los pacientes tratados con Alecensa en comparación con los que recibieron quimioterapia mostró un HR de 0,22 (IC95%: 0,08, 0,58) en la población de análisis IDT. Un análisis exploratorio del sitio o sitios de recidiva mostró que la proporción de pacientes con afectación cerebral en el momento de la recidiva del cáncer era de 4 pacientes (3,1 %) en el grupo de Alecensa y de 14 pacientes (11,0 %) en el grupo de quimioterapia en la población IDT.

Tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico ALK-positivo localmente avanzado o metastásico

Pacientes sin tratamiento previo

La seguridad y la eficacia de Alecensa se estudiaron en un ensayo clínico de fase III mundial (BO28984), aleatorizado y sin enmascaramiento, en pacientes con CPNM ALK-positivo que no habían recibido tratamiento previo. Se requirió el examen en un laboratorio central de la expresión de la proteína ALK en muestras de tejidos de todos los pacientes, realizado mediante la prueba inmunohistoquímica (IHQ) Ventana anti-ALK (D5F3), antes de la aleatorización en el estudio.

Alecensa (RO5424802) CDS 10.0

En el ensayo de fase III se incluyó a un total de 303 pacientes: 151 fueron asignados aleatoriamente al grupo del crizotinib y 152 al grupo de Alecensa; estos recibieron Alecensa por vía oral, a la dosis recomendada de 600 mg/12h.

El estado general según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 o 1 frente a 2), la raza (asiática frente a no asiática) y la presencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio (sí frente a no) fueron los factores de estratificación para la aleatorización. El criterio principal de valoración del ensayo era demostrar la superioridad de Alecensa en comparación con el crizotinib basándose en la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación del investigador usando los criterios RECIST (versión 1.1). Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio en el grupo de Alecensa fueron las siguientes: mediana de la edad de 58 años (crizotinib: 54 años), 55 % de sexo femenino (crizotinib: 58 %), 55 % no asiáticos (crizotinib: 54 %), 61 % sin antecedentes de tabaquismo (crizotinib: 65 %), 93 % con un estado general según la escala del ECOG de 0 o 1 (crizotinib: 93 %), 97 % con enfermedad en estadio IV (crizotinib: 96 %), 90 % con tumores con características histológicas de adenocarcinoma (crizotinib: 94 %), 40 % con metástasis en el SNC al inicio del estudio (crizotinib: 38 %) y 17 % con tratamiento previo con radioterapia en el SNC (crizotinib: 14 %).

El ensayo satisfizo el criterio principal de valoración en el análisis primario. Los datos sobre la eficacia se resumen en la tabla 6 y las curvas de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del investigador y del CEI se muestran en las figuras 3 y 4.

Tabla 6 Resumen de los resultados relativos a la eficacia del estudio BO28984

	Crizotinib N = 151	Alecensa N = 152
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	17,6 (intervalo: 0,3-27,0)	18,6 (intervalo: 0,5-29,0)
Parámetro principal de valoración de la eficacia		
SSP (INV)		
Número de pacientes con el evento, 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 de p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	p <0,0001	
Parámetros secundarios de valoración de la eficacia		
SSP (CEI)*		
Número de pacientes con el evento, n (%)	92 (61 %)	63 (41 %)
Mediana (meses)	10,4	25,7
[IC 95 %]	[7,7, 14,6]	[19,9, NE]

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

HR [IC 95 %] Valor de p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	0,50 [0,36, 0,70] $p < 0,0001$	
Tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC (CEI)* (sin EP sistémica anterior**) Número de pacientes con el evento, n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
HR específica de la causa [IC 95 %] Valor de p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	0,16 [0,10, 0,28] $p < 0,0001$	
Incidencia de progresión en el SNC acumulada a los 12 meses (CEI) % (IC 95 %)	41,4 % [33,2, 49,4]	9,4 % [5,4, 14,7]
TRO (INV)*. *** Pacientes con respuesta, n (%) [IC 95 %]	114 (75,5 %) [67,8, 82,1]	126 (82,9 %) [76,0, 88,5]
Supervivencia global* Número de pacientes con el evento, n (%)* Mediana (meses) [IC 95 %]	40 (27 %) NE [NE, NE]	35 (23 %) NE [NE, NE]
HR [IC 95 %]	0,76 [0,48, 1,20]	
Duración de la respuesta (INV) Mediana (meses) IC 95 %	$N = 114$ 11,1 [7,9, 13,0]	$N = 126$ NE [NE, NE]
TRO-SNC en pacientes con metástasis mensurables en el SNC al inicio del estudio Pacientes con respuesta en el SNC, n (%) [IC 95 %] RC-CNS, n (%) DR-SNC, mediana (meses) IC 95 %	$N = 22$ 11 (50,0 %) [28,2, 71,8] 1 (5 %) 5,5 [2,1, 17,3]	$N = 21$ 17 (81,0 %) [58,1, 94,6] 8 (38 %) 17,3 [14,8, NE]
TRO-SNC en pacientes con metástasis en el SNC mensurables y no mensurables al inicio del estudio (CEI) Pacientes con respuesta en el SNC, n (%) [IC 95 %] RC-CNS, n (%) DR-SNC, mediana (meses)	$N = 58$ 15 (25,9 %) [15,3 %, 39,0 %] 5 (9 %) 3,7	$N = 64$ 38 (59,4 %) [46,4 %, 71,5 %] 29 (45 %) NE

Alecensa (RO5424802) CDS 10.0

IC 95 %	[3,2, 6,8]	[17,3, NE]
---------	------------	------------

* Variables secundarias de valoración clave incluidas en el análisis jerárquico.

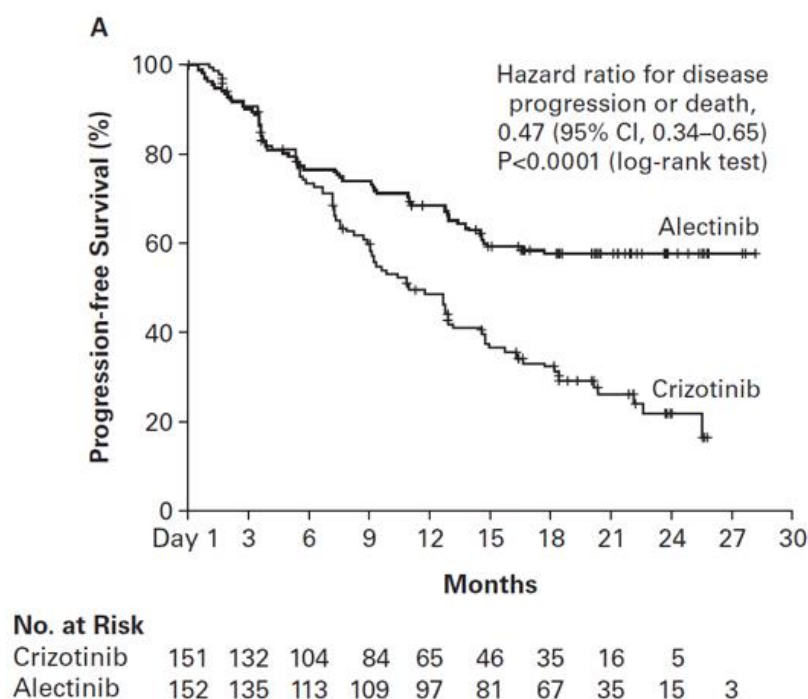
** Análisis de riesgos en competencia de la progresión en el SNC, la progresión sistémica y la muerte como eventos en competencia.

*** Dos (2) pacientes del grupo del crizotinib y 6 pacientes del grupo del alectinib tuvieron RC.

CEI: comité de examen independiente; DR: duración de la respuesta; HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; INV: investigador; NE: no estimable; RC: respuesta completa; SNC: sistema nervioso central; SSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

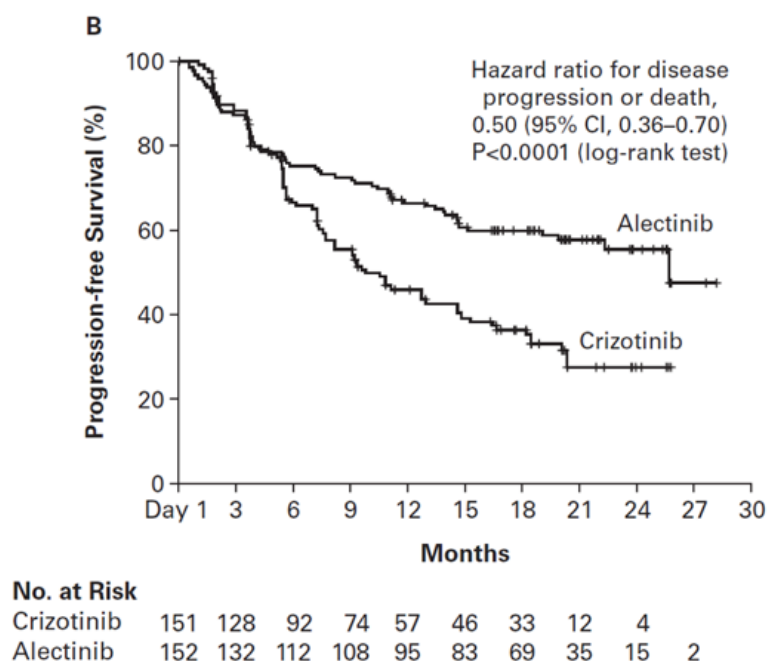
La magnitud del beneficio en cuanto a la SSP fue uniforme en los pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio (HR: 0,40, IC 95 %: 0,25, 0,64; mediana de la SSP con Alecensa: NE, IC 95 %: 9,2, NE; mediana de la SSP con el crizotinib: 7,4 meses, IC 95 %: 6,6, 9,6) y sin metástasis en el SNC al inicio del estudio (HR: 0,51; IC 95 %: 0,33, 0,80; mediana de la SSP con Alecensa: NE, IC 95 %: NE, NE; mediana de la SSP con el crizotinib: 14,8 meses, IC 95 %: 10,8, 20,3), lo que indica el beneficio de Alecensa respecto al crizotinib en ambos subgrupos.

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del investigador en el ensayo BO28984



Hazard ratio for disease progression or death, 0.47 (95% CI, 0.34-0.65) P<0.0001 (log-rank test); *Hazard ratio* de la progresión de la enfermedad o la muerte, 0,47 (IC 95 %: 0,34, 0,65) P <0,0001 (prueba de rangos logarítmicos); Progression-free Survival (%): Supervivencia sin progresión (%); Day: Día; Months: Meses; No. at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del CEI en el ensayo BO28984



Hazard ratio for disease progression or death, 0.50 (95% CI, 0.36-0.70) $P < 0.0001$ (log-rank test); *Hazard ratio* de la progresión de la enfermedad o la muerte, 0,50 (IC 95 %: 0,36, 0,70) $P < 0,0001$ (prueba de rangos logarítmicos); Progression-free Survival (%): Supervivencia sin progresión (%); Day: Día; Months: Meses; No. at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

Pacientes tratados previamente con crizotinib

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

El estudio NP28761 fue un estudio de fase I/II multicéntrico, con un solo grupo, que se realizó en pacientes con CPNM ALK-positivo avanzado que habían sufrido previamente una progresión bajo tratamiento con crizotinib. Además del crizotinib, los pacientes podían haber recibido previamente quimioterapia. Un total de 87 pacientes fueron incluidos en la parte de fase II del estudio y recibieron Alecensa por vía oral, a la dosis recomendada de 600 mg/12h.

El objetivo principal era evaluar la eficacia de Alecensa mediante la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la valoración del CEI, que utilizó la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Las características demográficas eran las de una población de pacientes con CPNM ALK-positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron las

siguientes: el 84 % eran de raza blanca, el 8 % asiáticos y el 55 % mujeres; la mediana de la edad fue de 54 años. La mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de tabaquismo (62 %). El estado general al inicio del estudio según la escala del ECOG fue de 0 o 1 en el 90 % de los pacientes y de 2 en el 10 % de los pacientes. Al entrar en el estudio, el 99 % de los pacientes tenían un tumor en estadio IV y el 60 % tenían metástasis encefálicas; el 94 % de los tumores se clasificaron como adenocarcinomas. Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 26 % habían presentado previamente una progresión bajo tratamiento con crizotinib en monoterapia, y el 74 % habían presentado previamente una progresión bajo tratamiento con crizotinib y quimioterapia.

Tabla 7. Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio NP28761

	NP28761 Alecensa 600 mg/12h N = 87
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	17 (intervalo: 1-29)
Parámetros principales de valoración de la eficacia	
TRO (CEI) en la población ER Pacientes con respuesta N (%) [IC 95 %]	N = 67 ^a 35 (52,2 %) [39,7 %, 64,6 %]
Parámetros secundarios de valoración de la eficacia	
DR (CEI) Número de pacientes con eventos N (%) Mediana (meses) [IC 95 %]	N = 35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9, NC]
SSP (CEI) Número de pacientes con eventos N (%) Mediana de la duración (meses) [IC 95 %]	N = 87 58 (66,7) 8,2 [6,3, 12,6]
Parámetros exploratorios de valoración de la eficacia	
TCE (CEI) en la población ER ^b RC + RP + EE ^c [IC 95 %]	N = 67 ^a 53 (79,1 %) [67,4 %, 88,1 %]

CEI = comité de examen independiente; DR = duración de la respuesta; ER = evaluables en cuanto a la respuesta; IC = intervalo de confianza; NC = no calculable; SSP = supervivencia sin progresión; TCE = tasa de control de la enfermedad; TRO = tasa de respuesta objetiva.

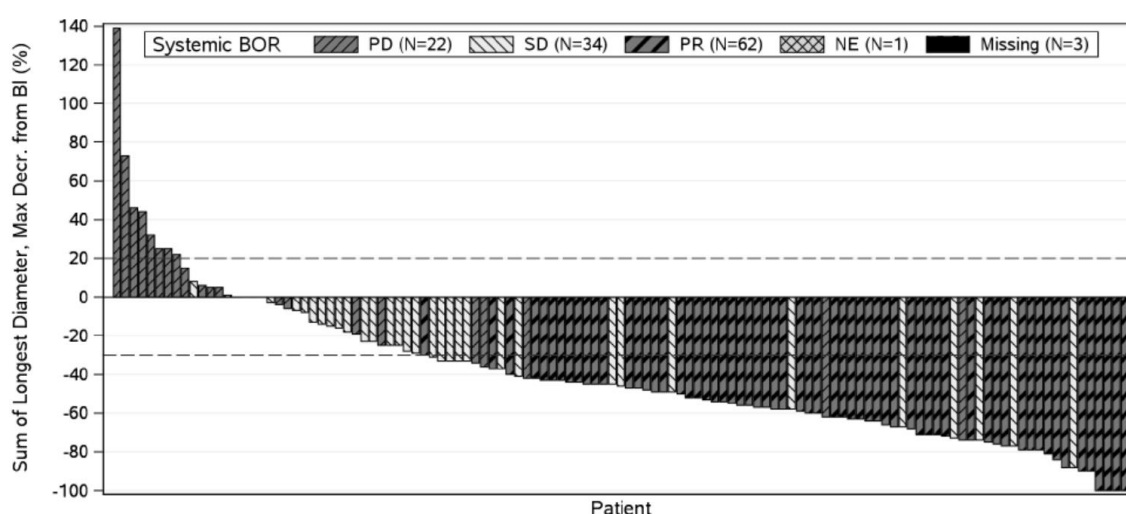
^a Veinte (20) pacientes no tenían una enfermedad mensurable al inicio del estudio, según el CEI, y no fueron incluidos en la población evaluable en cuanto a la respuesta según el CEI.

^b Análisis exploratorio definido después del cierre de la base de datos.

^c TCE calculada incluyendo a todos los pacientes que lograron una mejor respuesta global (MRG) de EE (duración mínima de 5 semanas según la carta del CEI).

Tal como se muestra en el gráfico en cascada de la figura 5, la mayoría de los pacientes presentaron una disminución del tamaño tumoral de sus lesiones diana definidas, según la evaluación del CEI realizada conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Figura 5. Gráfico en cascada del mejor cambio de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana desde el inicio del estudio sombreado según la mejor respuesta global (CEI) en el estudio NP28761



MRG: mejor respuesta global; EP: enfermedad progresiva; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; NE = no estimable.

Sum of Longest Diameter, Max Decr from BI (%): Suma de diámetros mayores, disminución máxima respecto al inicio del estudio (%); Patient: Paciente; Systemic BOR: MRG sistémica; PD (N=22): EP (N = 22); SD (N=34): EE (N = 34); PR (N=62): RP (N = 62); NE (N=1): NE (N = 1); Missing (N=3): Datos que faltan (N = 3).

Calidad de vida

En lo que se refiere a los parámetros de la calidad de vida analizados (QLQ-C30 y QLQ-LC13), se observaron mejorías clínicamente significativas (cambio respecto al inicio del estudio ≥ 10 puntos) en las siguientes subescalas: estado de salud general, funcionamiento emocional, funcionamiento social, fatiga y dolor.

El estudio NP28673 fue un estudio de fase I/II multicéntrico, internacional, con un solo grupo, realizado en pacientes con CPNM ALK-positivo avanzado que previamente habían presentado una progresión bajo tratamiento con crizotinib. Además del crizotinib, los pacientes podían haber recibido previamente quimioterapia. En la parte de fase II del estudio se incluyó a 138 pacientes, que recibieron Alecensa por vía oral en la dosis recomendada de 600 mg/12h.

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

El objetivo principal era evaluar la eficacia de Alecensa mediante la TRO según la evaluación del CEI central —conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST— en la población global (con y sin exposición previa a antineoplásicos). El otro objetivo principal del estudio era evaluar la TRO según la evaluación del CEI central mediante los criterios RECIST (versión 1.1) en pacientes con exposición previa a antineoplásicos.

Las características demográficas de los pacientes eran las de una población con CPNM ALK-positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron las siguientes: el 67 % eran de raza blanca, el 26 % asiáticos y el 56 % mujeres; la mediana de la edad fue de 52 años. La mayoría de los pacientes (70 %) no tenían antecedentes de tabaquismo. El estado general según la escala del ECOG de los pacientes al inicio del estudio fue de 0 o 1 en el 91 % de los pacientes y de 2 en el 9 % de los pacientes. Al entrar en el estudio, el 99 % de los pacientes tenían un tumor en estadio IV y el 61 % presentaban metástasis encefálicas; en el 96 % de los pacientes los tumores se clasificaron como adenocarcinoma. Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 20 % habían presentado previamente una progresión de la enfermedad mientras seguían tratamiento con crizotinib en monoterapia, y el 80 % presentaron una progresión bajo tratamiento con crizotinib y quimioterapia.

Tabla 8. Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio NP28673

	NP28673 Alecensa 600 mg 2 veces/día N = 138
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	21 (intervalo: 1-30)
Parámetros principales de valoración de la eficacia	
TRO (CEI) en la población ER Pacientes con respuesta <i>N</i> (%) [IC 95 %]	<i>N</i> = 122 ^a 62 (50,8 %) [41,6 %, 60,0 %]
TRO (CEI) en pacientes tratados previamente con quimioterapia Pacientes con respuesta <i>N</i> (%) [IC 95 %]	<i>N</i> = 96 43 (44,8 %) [34,6 %, 55,3 %]
Parámetros secundarias de valoración de la eficacia	
DR (CEI) Número de pacientes con eventos <i>N</i> (%) Mediana (meses) [IC 95 %]	<i>N</i> = 62 36 (58,1 %) 15,2 [11,2, 24,9]
SSP (CEI) Número de pacientes con eventos <i>N</i> (%) Mediana de la duración (meses) [IC 95 %]	<i>N</i> = 138 98 (71,0 %) 8,9 [5,6, 12,8]

Parámetro exploratorio de valoración de la eficacia	
TCE (CEI) en la población ER ^b RC + RP + EE ^c [IC 95 %]	$N = 122^a$ 96 (78,7 %) [70,4 %, 85,6 %]

CEI = comité de examen independiente; DR = duración de la respuesta; ER = evaluables en cuanto a la respuesta; IC = intervalo de confianza; NC = no calculable; SSP = supervivencia sin progresión; TCE = tasa de control de la enfermedad; TRO = tasa de respuesta objetiva.

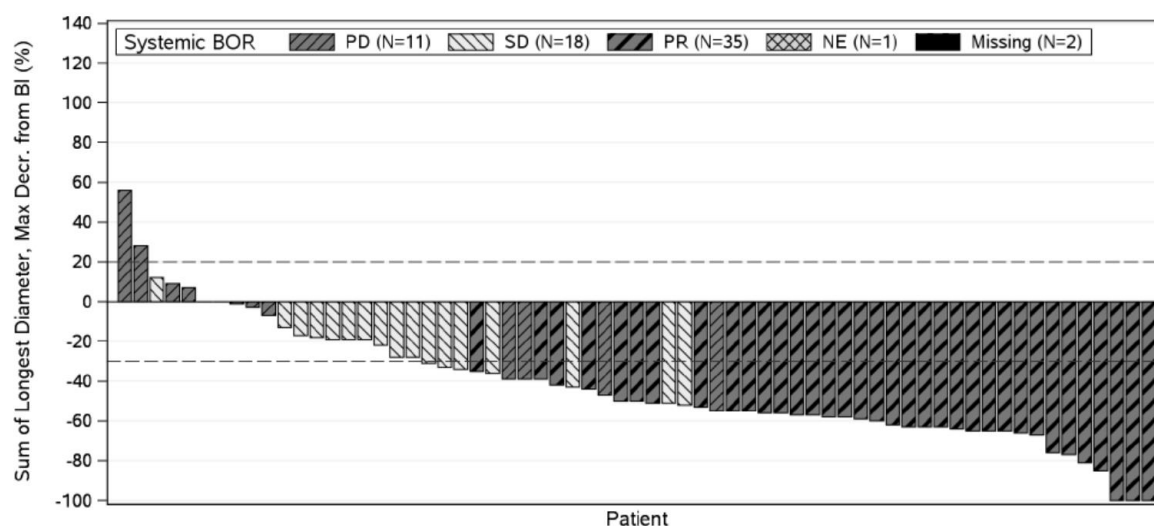
^a Dieciséis (16) pacientes no tenían una enfermedad mensurable al inicio del estudio, según el CEI, y no fueron incluidos en la población evaluable en cuanto a la respuesta según el CEI.

^b Análisis exploratorio definido después del cierre de la base de datos.

^c TCE calculada incluyendo a todos los pacientes que lograron una mejor respuesta global (MRG) de EE (duración mínima de 5 semanas según la carta del CEI).

Tal como se muestra en el gráfico en cascada de la figura 6, la mayoría de los pacientes presentaron una disminución del tamaño tumoral de sus lesiones diana definidas, según la evaluación del CEI realizada conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Figura 6. Gráfico en cascada del mejor cambio de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana desde el inicio del estudio sombreado según la mejor respuesta global (CEI) en el estudio NP28673



MRG: mejor respuesta global; EP: enfermedad progresiva; EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial; NE = no estimable.

Sum of Longest Diameter, Max Decr from BI (%): Suma de diámetros mayores, disminución máxima respecto al inicio del estudio (%); Patient: Paciente; Systemic BOR: MRG sistémica; PD (N=11): EP (N = 11); SD (N=18): EE (N = 18); PR (N=35): RP (N = 35); NE (N=1): NE (N=1); Missing (N=2): Datos que faltan (N = 2).

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

En la tabla 9 se presenta un resumen del análisis combinado de las variables de valoración relacionadas con el sistema nervioso central (SNC), según la evaluación del CEI conforme a los criterios RECIST, realizado en pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio del estudio ($N = 50$) que fueron incluidos en la parte de fase II de los estudios NP28761 y NP28673.

Tabla 9. Resumen del análisis combinado de las variables de valoración relacionadas con el SNC de los estudios NP28761 y NP28673

Parámetros relacionados con el SNC (NP28761 y NP28673)	Alecensa, 600 mg/12h
Pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio del estudio	$N = 50$
TRO en el SNC (CEI)	
Pacientes con respuesta (%)	32 (64,0 %)
[IC 95 %]	[49,2 %, 77,1 %]
Respuesta completa	11 (22,0 %)
Respuesta parcial	21 (42,0 %)
TCE en el SNC (CEI)	
RC + RP + EE ^a	45 (90,0 %)
[IC 95 %]	[78,2 %, 96,7 %]
DR en el SNC (CEI)	$N = 32$
Número de pacientes con eventos (%)	18 (56,3 %)
Mediana (meses)	11,1
[IC 95 %]	[7,6 %; NE]

CEI: comité de evaluación independiente; DR: duración de la respuesta; EE: enfermedad estable; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SNC: sistema nervioso central; TCE: tasa de control de la enfermedad; TRO: tasa de respuesta objetiva.

^a TCE calculada incluyendo a todos los pacientes que alcanzaron una mejor respuesta global (MRG) de EE (duración mínima de 5 semanas según la carta del CEI).

En 136 pacientes incluidos en la parte de fase II de los estudios NP28761 y NP28673 que presentaban lesiones en el SNC mensurables o no mensurables al inicio del estudio, la tasa de respuesta completa en el SNC fue del 28,7 %. En el caso de las lesiones del SNC no mensurables, no puede establecerse una respuesta parcial en el SNC según los criterios RECIST. La tasa de control de la enfermedad en el SNC fue del 86,0 % (IC 95 % [79,1, 91,4]).

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los parámetros farmacocinéticos del alectinib y de su principal metabolito activo (M4) han sido caracterizados en pacientes con CPNM ALK-positivo y en sujetos sanos. Las medias geométricas (coeficiente de variación [%]) de la $C_{\text{máx}}$, la $C_{\text{mín}}$ y el $ABC_{0-12\text{ h}}$ del alectinib en el estado estacionario fueron de aproximadamente 665 ng/ml (44,3 %), 572 ng/ml (47,8 %) y 7430 ng·h/ml (45,7 %), respectivamente. Las medias geométricas de la $C_{\text{máx}}$, la $C_{\text{mín}}$ y el $ABC_{0-12\text{ h}}$ de M4 en el estado estacionario fueron de aproximadamente 246 ng/ml (45,4 %), 222 ng/ml (46,6 %) y 2810 ng·h/ml (45,9 %), respectivamente.

3.2.1 Absorción

Tras la administración oral de 600 mg/12h con alimentos en pacientes con CPNM ALK-positivo, el alectinib se absorbió rápidamente, con un $T_{\text{máx}}$ de 4-6 horas aproximadamente.

El estado estacionario del alectinib se alcanza el día 7 con la administración continua de 600 mg/12h y se mantiene estable posteriormente. La razón de las medias geométricas de la acumulación calculada mediante un análisis FC poblacional de la pauta de administración de 600 mg/12h es de 5,6. El análisis FC poblacional respalda la proporcionalidad del alectinib respecto a la dosis en el intervalo de dosis de 300-900 mg cuando se administra con alimentos.

La biodisponibilidad absoluta del alectinib fue del 36,9 % (IC 90 %: 33,9-40,3 %) al administrarlo con alimentos a sujetos sanos.

Tras administrar una dosis oral única de 600 mg con una comida hipercalórica y rica en grasas, la exposición aumentó 3 veces respecto a la exposición en ayunas (razón de las medias geométricas [IC 90 %] del alectinib y M4 combinados: $C_{\text{máx}}$: 3,31 [2,79-3,93], ABC_{inf} : 3,11 [2,73-3,55]).

3.2.2 Distribución

El alectinib y su principal metabolito, M4, se unen en gran medida a las proteínas del plasma humano (>99 %), independientemente de la concentración del fármaco. La media de la razón de la concentración en sangre respecto al plasma del alectinib y de M4 *in vitro* es de 2,64 y 2,50, respectivamente, a concentraciones clínicamente relevantes.

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

3.2.3 Metabolismo

Los estudios del metabolismo *in vitro* demostraron que el CYP3A4 es la principal isoforma del citocromo P450 que interviene en el metabolismo del alectinib y de su principal metabolito, M4; se calcula que contribuye al 40-50 % del metabolismo del alectinib en los hepatocitos humanos. Los resultados del estudio de balance de masas en el ser humano demostraron que el alectinib y M4 eran las principales fracciones circulantes en el plasma (juntos constituían aproximadamente el 76 % de la radiactividad total en el plasma). La

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

razón de las medias geométricas del metabolito respecto al compuesto original en el estado estacionario es de 0,399.

3.2.4 Eliminación

Tras administrar una dosis única de alectinib marcado con ^{14}C por vía oral a sujetos sanos, la mayoría de la radiactividad se recuperó en las heces (media de la recuperación: 97,8 %; intervalo: 95,6-100 %), con una recuperación mínima en la orina (media de recuperación: 0,46 %; intervalo: 0,30-0,60 %). En las heces, el 84 % y el 5,8 % de la dosis se eliminó como alectinib o M4 inalterados, respectivamente.

Según un análisis FC poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) del alectinib fue de 81,9 l/h. La media geométrica de las estimaciones individuales de la semivida del alectinib fue de 32,5 horas. Los valores correspondientes de M4 fueron de 217 l/h y 30,7 horas, respectivamente.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Alecensa en esta población.

Población geriátrica

La edad no afecta a la exposición a Alecensa.

Insuficiencia renal

En la orina se excretan cantidades insignificantes de alectinib y de su metabolito M4 inalterados (<0,2 % de la dosis). Datos obtenidos de pacientes con insuficiencia renal leve y moderada muestran que la farmacocinética del alectinib no está significativamente afectada en la insuficiencia renal. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal ni se han obtenido datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La eliminación del alectinib tiene lugar predominantemente mediante metabolismo en el hígado, por lo que la insuficiencia hepática puede aumentar la concentración plasmática del alectinib y de su principal metabolito activo, M4. Según un análisis FC poblacional, la exposición al alectinib y a M4 fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (concentración de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento inferior o igual al LSN y concentración inicial de AST superior al LSN o concentración inicial de bilirrubina total más de 1,0-1,5 veces superior al LSN y cualquier valor de la AST antes de iniciar el tratamiento) y con función hepática normal (concentración de bilirrubina total igual o inferior al LSN y AST igual o inferior al LSN).

Tras la administración de una dosis única por vía oral de 300 mg de alectinib en individuos con una insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la exposición combinada a

Alecensa (RO5424802)

CDS 10.0

alectinib y M4 aumentó de forma modesta en comparación con lo observado en individuos sanos de iguales características (razón de las medias geométricas [intervalo de confianza del 90 %] para individuos con insuficiencia moderada/individuos sanos: $C_{\text{máx}}$: 1,16 [0,786-1,72], $ABC_{0-\infty}$: 1,36 [0,947-1,96]). La administración de una sola dosis oral de 300 mg de alectinib en individuos con una insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) produjo un aumento superior en la exposición combinada a alectinib y M4 en comparación con lo observado en individuos sanos de iguales características (razón de las medias geométricas [intervalo de confianza del 90 %] para individuos con insuficiencia grave/individuos sanos: $C_{\text{máx}}$: 0,981 [0,517-1,86], $ABC_{0-\infty}$: 1,76 [0,984-3,15]).

No son necesarios ajustes de la dosis de Alecensa en los pacientes con una insuficiencia hepática subyacente leve o moderada. Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 900 mg).

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinógeno de Alecensa.

3.3.2 Genotoxicidad

El alectinib no fue mutágeno *in vitro* en el ensayo de mutación inversa en bacterias (Ames), pero indujo un leve aumento de las aberraciones numéricas en el ensayo citogenético *in vitro*, en el que se usaron células de pulmón de hámster chino (CHL) con activación metabólica, y de los micronúcleos en una prueba en micronúcleos de médula ósea de rata. El mecanismo de la inducción de micronúcleos fue la segregación cromosómica anormal (aneugenicidad) y no un efecto clastogénico en los cromosomas.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de Alecensa. No se observaron efectos adversos en los órganos sexuales de machos o hembras en estudios de toxicología general realizados en ratas y monos con exposiciones que fueron $\geq 2,6$ y $\geq 0,5$ veces superiores, respectivamente, a la exposición humana medida mediante el ABC con la dosis recomendada de 600 mg/12h.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

En estudios en animales, una dosis materna de alectinib equivalente a 2,7 veces la dosis humana recomendada de 600 mg/12h (según el ABC) causó pérdida embriofetal (aborto espontáneo) en conejas preñadas. La misma dosis equivalente administrada a ratas preñadas se tradujo en fetos pequeños con retraso de la osificación y anomalías menores de los órganos.

3.3.5 Otros efectos

El alectinib absorbe la luz UV entre 200 y 400 nm, y ha demostrado tener potencial fototóxico en una prueba de fototoxicidad *in vitro* en fibroblastos murinos cultivados después de someterlos a radiación UVA.

Los órganos afectados tanto en la rata como en el mono con exposiciones clínicamente relevantes en los estudios de toxicología de dosis repetidas fueron, entre otros, el sistema eritroide, el tubo digestivo y el sistema hepatobiliar.

Se observó una morfología eritrocítica anormal con exposiciones que fueron ≥ 10 -60 % de la exposición humana, según el ABC, con la dosis recomendada. Se observó una extensión de la zona proliferativa en la mucosa gastrointestinal en ambas especies con exposiciones que fueron ≥ 20 -120 % de la exposición humana (ABC) con la dosis recomendada. Se observó una concentración elevada de la fosfatasa alcalina (ALP) hepática y la bilirrubina directa, así como vacuolización, degeneración y necrosis del epitelio de los conductos biliares y aumento de tamaño y necrosis focal de los hepatocitos en la rata, el mono, o ambos, con exposiciones que fueron ≥ 20 -30 % de la exposición humana (ABC) con la dosis recomendada.

Se ha observado un leve efecto hipotensor en el mono con exposiciones clínicamente relevantes.

El alectinib atravesó la barrera hematoencefálica en la rata y se mantuvo en el tejido encefálico, con una proporción de la concentración de radiactividad en el SNC respecto al plasma de 0,9-1,5 registrada 24 horas después de la administración.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Periodo de validez: Conforme al registro local.

Conservación: Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

Manténgase el envase bien cerrado y protéjase de la luz y la humedad.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

Alecensa (RO5424802)
CDS 10.0

4.3 PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja x 4 cajas x 7 blísteres x 8 cápsulas duras c/u + prospecto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Información de abril de 2024

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemania.

Acondicionado por Delpharm Milano S.r.l. Segrate, Italia.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica