



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-115550515-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-115550515-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALECENSA / ALECTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, ALECTINIB 150 mg; aprobado por Certificado N° 58.462.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALECENSA / ALECTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, ALECTINIB 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-65034221-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-65034629-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.462, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-115550515-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.08.02 16:36:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.02 16:36:31 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición N° 5904/96)**

**Alecensa®
Alectinib
Roche**

Cápsulas duras

Industria alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada cápsula dura contiene 150 mg de alectinib (equivalente a 161,33 mg de alectinib clorhidrato), en un excipiente compuesto por:

Masa de relleno de la cápsula:

Lactosa monohidratada 33,67 mg, hidroxipropilcelulosa 15,00 mg, laurilsulfato de sodio 75,00 mg, croscarmelosa cálcica (carboximetilcelulosa cálcica) 43,35 mg y estearato de magnesio 1,65 mg.

Cubierta de la cápsula:

Carragenina 0,25 mg, cloruro de potasio 0,42 mg, dióxido de titanio (E171) 4,20 mg, cera de carnauba <0,10 mg, almidón de maíz <0,10 mg, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa) 61,63 mg y tinta de impresión. La tinta de impresión está compuesta de (entre corchetes se indican las cantidades relativas): óxido de hierro rojo E172: [5,0%], óxido de hierro amarillo E172: [5,5%], indigotina [carmín de índigo] E132: [13,0%], cera de carnauba [3,5%], goma laca blanca [21,0%], monooleato de glicerilo [0,5%], 1-butanol [30,5%] y alcohol etílico deshidratado [21,0%].

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

Indicaciones

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

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

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

1

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01ED03.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Alectinib es un inhibidor muy selectivo y potente de la tirosina quinasa ALK y RET. En estudios preclínicos, la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa ALK produjo un bloqueo de las vías de señalización, incluidas STAT 3 y PI3K/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, las mutaciones las mutaciones responsables de resistencia a crizotinib. El principal metabolito de alectinib (M4) ha demostrado una potencia y actividad similares *in vitro* similar.

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK positivo

Pacientes que no han sido previamente tratados

La seguridad y la eficacia de Alecensa se estudió en un ensayo clínico de fase III (BO28984, ALEX) global, abierto, 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 de 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 grupo de crizotinib y 152 pacientes fueron aleatorizados al grupo 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 ECOG (0/1 versus 2), la etnia (asiática vs. no asiática) y las metástasis al SNC al inicio (sí vs. no). El objetivo primario 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 RECIST 1.1.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

2

Las características demográficas y basales de la enfermedad en el grupo de Alecensa fueron una edad media de 58 años (54 años en el grupo de crizotinib), 55% mujeres (58% en el grupo de crizotinib), 55% no asiáticos (54% en el grupo de crizotinib), 61% sin antecedentes fumadores (65% en el grupo de crizotinib), 93% estado funcional ECOG de 0 o 1 (93% en el grupo de crizotinib), 97% enfermedad estadio IV (96% en el grupo de crizotinib), 90% histología de adenocarcinoma (94% en el grupo de crizotinib), 40% de metástasis del SNC al inicio del estudio (38% en el grupo de crizotinib) y el 17% recibió radiación previa en el SNC (14% en el grupo 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 1 y la gráfica de Kaplan – Meier para la SLP evaluada por el investigador se muestra en la Figura 1.

Tabla 1. 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 de 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]

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

3

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia del estudio BO28984 (ALEX) (continuación)

	Crizotinib n=151	Alecensa n=152
TRO (INV)*, *** Respondedores n (%) [IC 95%]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Supervivencia global* Número de pacientes con eventos n (%) Mediana (meses) [IC 95%] HR [IC 95%]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
	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 del SNC al inicio SCN respondedores n (%) [IC 95%] -SNC-RC n (%) SNC-DR 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 medibles y no medibles al SNC al inicio (CRI) SNC respondedores n (%) [IC 95%] SNC-RC n (%) SNC-DR, mediana (meses) [IC 95%]	N=58 15 (25,9%) [15,3; 39,0] 5 (9%) 3,7 [3,2, 6,8]	N=64 38 (59,4%) [46,4; 71,5] 29 (45%) 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 grupo de crizotinib y 6 pacientes en el grupo de alectinib tuvieron RC.

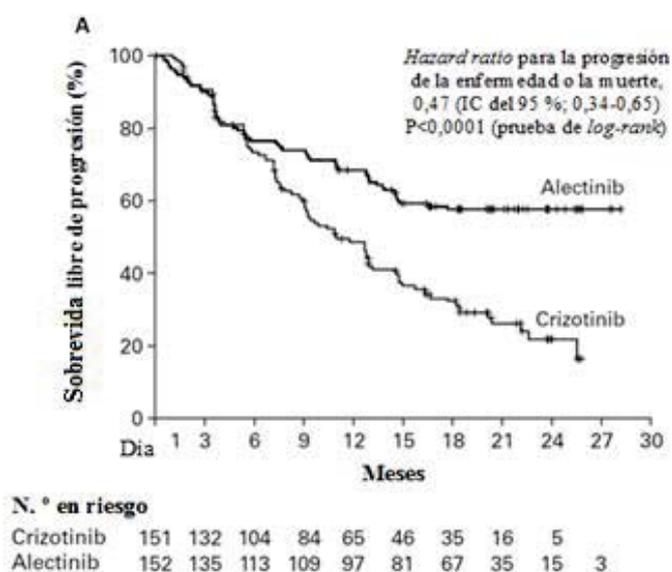
IC = intervalo de confianza; SNC = sistema nervioso central; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; HR = *hazard ratio*; CRI = Comité de Revisión Independiente; INV = investigador; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SLP = supervivencia libre de progresión.

El beneficio de la SLP fue consistente para los pacientes con metástasis del SNC al inicio del estudio (HR = 0,40, IC del 95%: 0,25-0,64, mediana de SLP para Alecensa = NE, IC 95%: 9,2-NE, mediana de SLP para crizotinib = 7,4 meses, IC del 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.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

4

Figura 1. Gráfica de Kaplan Meier SLP evaluada por el investigador en el estudioBO28984 (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 fases I/II (NP28673 y NP28761).

NP28673

El estudio NP28673 era un estudio de fase I/II, de un único grupo de tratamiento, 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 en la fase II del estudio y se les administró Alecensa por vía oral, siguiendo la dosis recomendada de 600 mg dos veces por día.

La variable principal 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 Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST por sus siglas en inglés) 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%).

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

El estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 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 de tratamiento de quimioterapia.

Estudio NP28761

El estudio NP28761 era un estudio de fases I/II, multicéntrico, de un único grupo que fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que previamente habían progresado al I 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 por día.

La variable principal 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% hubiera alcanzado 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 estado funcional ECOG al inicio del estudio era de 0 o 1 en el 89,7% de los pacientes y de 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 presentado progresión en el tratamiento previo en monoterapia con 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 2. Un resumen del análisis combinado de los resultados a nivel de SNC se presentan en la Tabla 3.

Tabla 2. Resultados de eficacia de los estudios NP28673 y NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg dos veces por día	NP28761 Alecensa 600 mg dos veces por 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° de respondedores (%) [IC 95%]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
TRO (CRI) en pacientes pretratados con quimioterapia N° de respondedores (%) [IC 95%]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Variables secundarias de eficacia		
DRO (CRI) Número de pacientes con eventos (%) Mediana (meses) [IC 95%]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
SLP (CRI) Número de pacientes con eventos (%) Mediana de duración (meses) [IC 95%]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 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 = sobrevida libre de progresión; RE = respuesta evaluable; TCE = tasa de control de la enfermedad.

^a 16 pacientes 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 de acuerdo con el CRI y no fueron incluidos en las respuestas evaluables de la población según el CRI.

Los resultados de la TRO para los estudios NP28673 y NP28761 fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes de características iniciales como la edad, sexo, etnia, estado funcional ECOG, metástasis en el sistema nervioso central (SNC) y uso previo de quimioterapia, especialmente teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes en algunos subgrupos.

Tabla 3. Resumen del análisis combinado de las variables a nivel del SNC de los estudios NP28673 y NP28761

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

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 subgrupos de la población pediátrica con cáncer de pulmón (carcinoma microcítico y no microcítico) (*véase Posología y formas de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de alectinib y su principal metabolito activo (M4) han sido caracterizados en pacientes con CPNM ALK positivo y en sujetos sanos. Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, la media geométrica (coeficiente de variación en %) de $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{m}n}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{m}n}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$ 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.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

8

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 a alectinib y M4 se incrementó en aproximadamente 3 veces en comparación con la ingesta en ayunas (*véase Posología y formas de administración*).

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 de 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 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 de 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 a 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 C¹⁴ 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 del 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 clearance aparente (Cl/F) de alectinib fue de 81,9 l/hora. La media geométrica de la estimación de la vida media de eliminación individual de alectinib fue de 32,5 horas. Los valores correspondientes para M4 fueron de 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 $C_{m\acute{a}x}$ fue la misma y la AUC_{inf} fue 2,2 veces mayor en la exposición a alectinib, y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 protrombina, indicando que estos parámetros pueden no ser completamente representativos en insuficiencia hepática moderada en individuos con capacidad metabólica disminuida.

Efectos de la edad, peso, etnia y sexo

La edad, el peso, la etnia 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) (véase *Posología y formas de administración*).

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis para determinar el potencial carcinogénico de Alecensa.

Mutagénesis

Alectinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias (*Ames*) *in vitro*, pero indujo un leve 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 Alecensa. 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 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 anormalidades 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 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 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 seres humanos con la dosis recomendada.

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

Posología y formas 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).

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.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

12

El tratamiento con Alecensa se debe suspender de manera permanente si los pacientes no toleran la dosis diaria de 300 mg dos veces por día.

A continuación, se muestran las Tablas 4 y 5, las recomendaciones para modificar la dosis.

Tabla 4. 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 5. Recomendación de modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas (véase Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias)

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 la recuperación del estado inicial o hasta grado ≤ 1 (≤ 3 veces LSN), posteriormente reiniciar dosis reducida (véase Tabla 4).
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, se indica intervención médica indicada)	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. 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 a la dosis anterior, cuando el grado de bradicardia sea ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. 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 (véase Tabla 4) cuando el grado de bradicardia sea grado ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 ppm.

Tabla 5. Recomendación de modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas (véase Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias) (continuación)

Grado CTCAE	Tratamiento con Alecensa
Bradicardia ^a de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales intervención urgente indicada)	Suspender permanentemente el tratamiento si no se identifica ningún medicamento concomitante con efecto conocido de bradicardia. 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 (véase Tabla 4) cuando el grado de bradicardia sea ≤1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥60 ppm, con monitorización frecuente cuando esté clínicamente indicado. Suspender permanentemente el tratamiento en caso de recurrencia.
Elevación de CPK >5 veces LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperación del estado inicial o ≤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 ≤2,5 veces LSN, reanudar posteriormente con una dosis reducida, como figura en la Tabla 4.

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 de normalidad.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis 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 de 450 mg administrada dos veces al día (dosis total de 900 mg) (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda una monitorización adecuada en pacientes con insuficiencia hepática (p.ej. marcadores de función hepática), (véase *Precauciones y Advertencias*).

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 (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Los datos de seguridad y eficacia de Alecensa en pacientes de 65 años de edad y mayores son limitados y no sugieren que sea necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No se dispone de datos en pacientes de más de 80 años de edad.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

14

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 de PK para Alecensa no indican una baja exposición en pacientes con peso corporal extremo (es decir, >130 kg), alectinib está ampliamente distribuido y los estudios clínicos de alectinib reclutaron a pacientes dentro de un rango de pesos corporales de 36,9 a 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 (*véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alectinib o a alguno de los excipientes incluidos en *Composición*.

Precauciones y advertencias

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han notificado casos de EPI/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa (*véase Reacciones adversas*). 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 (*véase Posología y formas de administración*).

Hepatotoxicidad

Se ha observado un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) superior a 5 veces el LSN y un aumento de la bilirrubina de más de 3 veces el LSN en pacientes incluidos en ensayos clínicos pivotaes de Alecensa (*véase Reacciones adversas*). 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 grados 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

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

15

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 a una dosis reducida, o bien suspender permanentemente el tratamiento conforme a lo descrito en la Tabla 5 (*véase Posología y formas de administración*).

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 (*véase Reacciones adversas*).

Se produjeron elevaciones de la CPK en los ensayos clínicos pivotaes de Alecensa, incluyendo eventos de grado 3 (*véase Reacciones adversas*). En los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) la mediana de tiempo para que se produjera una elevación de CPK 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 evaluados cada dos semanas durante 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 (*véase Posología y formas de administración*).

Bradycardia

Se puede producir bradicardia sintomática durante el tratamiento con Alecensa (*véase Reacciones adversas*). Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cuando esté clínicamente indicado. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática (*véase Posología y formas de administración*).

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 5 (*véase Posología y formas de administración e Interacciones; Sustratos de gp-P y Sustratos de BCRP*).

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 (*véase Reacciones adversas*). 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 ≥ 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 (*véase secciones Fertilidad, embarazo y lactancia y Datos preclínicos sobre seguridad*).

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 de 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.

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 usar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de Alecensa

Embarazo

No existen datos sobre el tratamiento con Alecensa en mujeres embarazadas, o bien estos son limitados. Según su mecanismo de acción, Alecensa puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (*véase Características farmacológicas - Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Pacientes mujeres que 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 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 Alecensa. No se han observado reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos ni femeninos en los estudios de toxicología general (*véase Características farmacológicas - Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

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 u manejar máquinas mientras estén en tratamiento con Alecensa (*véase Reacciones adversas*).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en alectinib

Según datos *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima que media 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* similares 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{inf} de alectinib en un 51% y 73%, respectivamente, y aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de M4 en 2,20 y 1,79 veces, respectivamente. El efecto en la exposición combinada de alectinib y M4 fue menor, reduciendo la $C_{m\acute{a}x}$ y el 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 en 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*)).

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

18

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, $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} en 1,18 y 1,75 veces, respectivamente, y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de M4 en un 71% y 25%, respectivamente. El efecto sobre la exposición combinada de alectinib y M4 fue menor, reduciendo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 7% y aumentando el AUC_{inf} en 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 en forma concomitante con inhibidores de CYP3A. Se recomienda un adecuado 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 por día, demostró no afectar de manera clínicamente relevante la exposición combinada de alectinib y M4. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se administra en 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 gp-P. Como alectinib inhibe a 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 sobre otros medicamentos

Sustratos de gp-P

In vitro, alectinib y su principal metabolito activo, M4, son inhibidores de los transportadores de membrana de la glicoproteína-P (gp-P). Por tanto, alectinib y M4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de gp-P administrados en 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 BCRP

In vitro, alectinib y M4 son inhibidores de los transportadores de membrana de la Proteína Resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, alectinib y M4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP administrados en 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.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

19

Sustratos de CYP

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

Múltiples dosis de 600 mg de alectinib no influyen en la exposición de midazolam (2 mg), un sustrato sensible de CYP3A. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A administrados en forma concomitante.

Existe un riesgo de inducción de CYP2B6 y enzimas reguladas por el receptor X de pregnano (PXR), además de CYP3A4, que no puede ser completamente descartado. La eficacia de los anticonceptivos orales administrados de forma concomitante puede verse reducida.

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 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 la bilirrubina y náuseas.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 6 se enumeran las RAMs observadas en pacientes tratados con Alecensa en dos ensayos clínicos de fase II (NP28761, NP28673) y en un ensayo clínico de fase III (BO28984; ALEX) y durante el período de poscomercialización.

Las RAMs enumeradas en la Tabla 6 se presentan de acuerdo al sistema de clasificación de órganos 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente.

Tabla 6. RAMs notificadas en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984; n=405) y durante el período 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	-*
Trastornos 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			
Estreñimiento		Muy frecuentes	Poco frecuentes
Náuseas		Muy frecuentes	Poco frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Frecuentes
Vómitos		Muy frecuentes	Poco frecuentes
Estomatitis ⁶⁾		Frecuentes	-*
Trastornos hepatobiliares			
Aumento de la bilirrubina ⁷⁾		Muy frecuentes	Frecuentes
Aumento de AST		Muy frecuentes	Frecuentes
Aumento de ALT		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

Tabla 6. RAMs informadas en los ensayos clínicos de Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; n=405) y durante el período de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas RAMs (MedDRA)	Alecensa n=405		
		Categoría de frecuencia (todos los grados)	Categoría de frecuencia (grados 3-4)
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			
Aumento de la creatinina en sangre		Frecuentes	Poco frecuentes**
Insuficiencia renal aguda		Frecuentes	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 y diplopía.

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 y aumento de la bilirrubina conjugada.

⁷⁾ 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.

⁸⁾ El aumento de la fosfatasa alcalina se notificó en el período de farmacovigilancia poscomercialización y en los ensayos clínicos pivotaes de fases II y 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 pivotaes de fase III BO28984 (ALEX) y los ensayos 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 grados 3 o 4 en pacientes que recibieron Alecensa, en comparación con el 2,0% en los pacientes que recibieron crizotinib. No se registraron casos fatales de EPI en ninguno de los ensayos. Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de neumonitis (*véase Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

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 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 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 o 4 en el 5% de los pacientes que recibieron Alecensa, en comparación con 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 del tratamiento, fueron normalmente transitorios y la mayoría se resolvieron con la modificación de 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, el aumento de la bilirrubina provocó la retirada del tratamiento con Alecensa. En el estudio clínico de fase III BO28984, se produjeron elevaciones de la bilirrubina de grado 3 o 4 en 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, con inclusión de ALT, AST y bilirrubina total, como se indica en el apartado *Precauciones y advertencias*, y deben ser controlados como se recomienda en el apartado *Posología y formas de administración*.

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 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 *Posología y formas de administración* y *Precauciones y advertencias*. 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%) y dolor musculoesquelético (0,5%) en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). La mayoría de los casos fueron de grados 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 362 pacientes con datos disponibles de laboratorio de CPK en los ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) tratados con Alecensa. La incidencia de las 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 grupo 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.

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%) y 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 grupo 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 grupo 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.

Experiencia poscomercialización

La reacción adversa al fármaco del aumento de la fosfatasa alcalina se informó con Alecensa en el período posterior a la comercialización. Se han notificado casos de aumento de la fosfatasa alcalina en los ensayos clínicos de Alecensa (7,5% en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos de fase II pivotal (NP28761, NP28673)).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha sobre eventos adversos asociados con el uso de Alecensa® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Las cápsulas duras deben conservarse a temperatura inferior a 30°C. Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

25

Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio laminado en frío sellado con una lámina de aluminio (ALU-ALU) que contiene 8 cápsulas.

Envase con 224 cápsulas duras.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Blísteres con 8 cápsulas duras de 150 mg envase con 224

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.462.

Fabricado para:	F. Hoffmann - La Roche S.A. Basilea, Suiza
Por:	Excella GmbH & Co. KG Feucht, Alemania
Acondicionado por:	Delpharm Milano S.R.L. Segrate, Italia
Importado por:	Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

26

Fecha de última revisión: Noviembre 2021.

*RI+EMA(PSUSA-10581-201907)+ EMA(II0033+II0034)+ANMAT (C° cond vto certif+Nvo link
RA+Rta cp expte PBRER)+CDS 7.0+CDS 8.0.*

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios.

27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-115550515- ROCHE - Prospectos - Certificado N57.646

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.28 14:55:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.28 14:55:31 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Alecensa® 150 mg cápsulas duras
Alectinib
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- 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 perjudicarlas.
- Si experimenta alguna reacción adversa, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta *Información para el paciente* (véase Sección 4. *Posibles reacciones adversas*).

Contenido de la *Información para el paciente*:

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 reacciones adversas.
5. Conservación de Alecensa.
6. Contenido del envase e información adicional.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios

1

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 de células no pequeñas" (CPCNP). 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) (*véase 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 a una falla 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. Composición de Alecensa*). Si no está seguro, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Alecensa.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios

2

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico farmacéutico o enfermero antes de 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 con 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 reacciones adversas que debe comunicar a su médico inmediatamente. Entre estas 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 algunas de las siguientes reacciones adversas: color amarillento de su piel o del blanco de sus ojos, dolor en el lado derecho del estómago, orina oscura, picazón en la piel, disminución del apetito, náuseas o vómitos, cansancio, sangrado y aparición de moretones 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 análisis de sangre 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.

Debe vigilar estos síntomas mientras esté tomando Alecensa. Véase "*Posibles reacciones adversas*" en la *Sección 4* para obtener mayor información

Sensibilidad a la luz solar

No se exponga al sol durante ningún período de tiempo prolongado 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 50 o superior para evitar quemaduras.

Niños y adolescentes

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

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.

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, farmacéutico o enfermero, 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 algunos tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoidea).
- 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 enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple).
- Everolimus, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer o en la prevención del rechazo de trasplante hepático, renal o cardíaco.
- Sirolimus, un medicamento utilizado para prevenir el rechazo del sistema inmune de un trasplante hepático, renal o cardíaco.
- Topotecán, un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA/VIH (por ejemplo, ritonavir o 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 bacterianas (antibióticos como telitromicina).
- Hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada en el tratamiento de la depresión.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios

4

- Medicamentos utilizados para detener las convulsiones o ataques (antiepilépticos como la fenitoína, carbamazepina o fenobarbital).
- Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (por ejemplo, rifampicina o rifabutina).
- Nefazodona, un medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión.

Anticonceptivos orales

Si toma Alecensa mientras está utilizando anticonceptivos orales, es posible que los anticonceptivos orales sean menos efectivos.

Uso de Alecensa con alimentos y bebidas

Debe tener precaución al beber jugo de pomelo o comer 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 quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si usted puede quedar 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 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 (1.200mg). 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 consúltelo de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuanto tomar

- La dosis recomendada es de 4 cápsulas duras (600 mg) dos veces al día.
- Esto equivale a un total de 8 cápsulas duras (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 período de tiempo o suspender completamente el tratamiento si se encuentra mal.

Forma de administración

- Alecensa se toma por vía oral. Debe tragar las cápsulas enteras. No abra ni disuelva las cápsulas.
- Alecensa debe ingerirse 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.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217), indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el Prospecto Información para profesionales respectivo.

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios

6

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 la dosis olvidada.

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 lo haya recetado.

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufren. Con este medicamento pueden ocurrir algunas reacciones adversas.

Algunas reacciones adversas pueden ser graves.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes reacciones adversas.

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

- Color amarillento de su piel o del blanco de sus ojos, dolor en el lado derecho del estómago, orina oscura, picazón en la piel, disminución del apetito, náuseas o vómitos, cansancio, sangrado o aparición de moretones con mayor facilidad (posibles signos de problemas de hígado).
- Nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas de problemas musculares, con inclusión de dolores musculares inexplicables o dolores musculares que no desaparecen, sensibilidad o debilidad (síntomas potenciales de problemas musculares).
- Desmayos, mareos y presión arterial baja (síntomas potenciales del latido cardíaco lento).
- 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.

Otras reacciones adversas

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguna de las siguientes reacciones adversas:

Revisión Noviembre 2021: con control de cambios

7

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

- 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 de los análisis de sangre que se le realizan para comprobar la existencia de lesión muscular (nivel alto de creatina fosfoquinasa).
- 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
- Visión borrosa, pérdida de visión, visión de puntos negros o blancos y visión doble (problemas con sus ojos)
- Erupción.
- Inflamación provocada por la retención de líquidos en el cuerpo (edema).
- Aumento de peso.

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

- Resultados anormales en los análisis de sangre para comprobar la función hepática (niveles alto de creatinina).
- Resultados anormales de los análisis de sangre para detectar enfermedad hepática o trastornos óseos (nivel alto de fosfatasa alcalina).
- Inflamación de la membrana mucosa de la boca.
- Sensibilidad a la luz del sol: no se exponga al sol durante ningún período de tiempo prolongado mientras esté tomando Alecensa y durante 7 días después de que interrumpa el tratamiento. Debe emplear crema solar y bálsamo labial con factor de protección solar de 50 o superior para evitar quemaduras.
- Alteración del sentido del gusto.
- Pérdida rápida de la función renal (problemas renales).

Poco Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Puede notar cansancio, debilidad o falta de aire debido a una ruptura anormal de los glóbulos rojos, conocido como anemia hemolítica.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha sobre eventos adversos asociados con el uso de Alecensa® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE ALECENSA

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en los blísteres, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar Alecensa a temperatura inferior a 30°C. Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.
- 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.

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:

Masa de relleno de la cápsula:

Lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa cálcica (carboximetilcelulosa cálcica) y estearato de magnesio.

Cubierta de la cápsula:

Carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio (E171), cera de carnauba, almidón de maíz, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa) y tinta de impresión (óxido de hierro rojo E172, óxido de hierro amarillo E172, indigotina [carmín de índigo] E132, cera de carnauba, goma laca blanca, monooleato de glicerilo, 1-butanol y alcohol etílico deshidratado).

Aspecto de Alecensa 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 en el cuerpo.
- Las cápsulas se presentan en blísteres y están disponibles en envases que contienen 224 cápsulas duras (4 envases de 56).

Fecha de última revisión: Noviembre 2021.

RI+EMA(PSUSA-10581-201907)+ EMA(II0033+II0034)+ANMAT (C° cond vto certif+Nvo link RA+Rta cp expte PBRER)+CDS 7.0+CDS 8.0.



Revisión Noviembre 2021: con control de cambios

10

MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-115550515- ROCHE - inf pacientes - Certificado N57.646

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.28 14:55:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.28 14:55:55 -03:00