



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9585-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 28 de Agosto de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007162-16-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007162-16-8 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ALECENSA, ingrediente farmacéutico activo Alectinib, a los fines de su importación a la República Argentina,

Que la aludida especialidad medicinal indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con quinasa de linfoma anaplásico (ALK) positiva que presentaron progresión o intolerancia al tratamiento con crizotinib. La presente indicación se basa en la tasa de respuesta tumoral y en la duración de la respuesta. La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 2569 a 2603 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación farmacéutica ) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto de forma acelerada el 11 de diciembre de 2015.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 2605 a 2607 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal ALECENSA.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA ALECTINIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto ALECENSA/ALECTINIB.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de emisión de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 2455-2462 y 2470-2471.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ALECENSA/ALECTINIB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial ALECENSA/ALECTINIB, la que será importada a la República Argentina por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.

ARTICULO 2° - Acéptanse los textos de los proyecto de rótulo y envase, según consta en el anexo GDE IF-2017-18138935-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto para Profesionales, según consta en el anexo GDE IF-2017-18138858-APN-DERM #ANMAT; Información para pacientes, según consta en el anexo GDE IF-2017-18138874-APN-DERM#ANMAT y Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), según consta en el anexo GDE IF-2017-18138901-APN-DERM #ANMAT.

ARTICULO 3° - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con ALECENSA/ALECTINIB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto ALECENSA/ALECTINIB de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°

Nombre comercial: ALECENSA.

Nombre/s genérico/s: ALECTINIB



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-18138935-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 25 de Agosto de 2017

**Referencia:** 1-47-7162-16-8 Rotulo y Envase

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.25 13:48:19 -03'00'

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.25 13:48:19 -03'00'

## PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

*Blíster aluminio-aluminio*

**Alecensa®  
Alectinib**

**Roche**

**150 mg  
Cápsulas duras**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

## PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

*Envase con 224 cápsulas duras*

**Alecensa®**

**Alectinib**

**Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Roche**

Expendio bajo receta archivada

**150 mg**

**Cápsulas duras**

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%]).

**Posología y formas de administración:** véanse Prospecto Información para Profesionales y Prospecto Información para el Paciente.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** cápsulas duras.

**Conservar a temperatura inferior a 30° C. Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión Enero 2017: ORIGINAL.

2

IF-2017-18138935-APN-DERM#ANMAT

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

**Elaborado para:** F. Hoffmann La Roche S.A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Excella GmbH & Co. KG  
Feucht, Alemania

**Acondicionado por:** Roche S.p.A.  
Segrate, Milán, 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

*Fecha de la última revisión: Enero 2017.  
NP+FDA+ANMAT C004/13 y 1°rcp+Shpe+O(T2016-0707)*





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-18138874-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 25 de Agosto de 2017

**Referencia:** 1-47-7162-16-8 Info. Pacientes

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.25 13:48:00 -03'00'

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.25 13:48:01 -03'00'

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

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

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

**Contenido del Prospecto Información para el paciente**

1. Qué es Alecensa y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Alecensa.
3. ¿Cómo debo tomar Alecensa?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Alecensa?
5. ¿Cómo debo almacenar Alecensa?
6. ¿Qué ingredientes contiene Alecensa?

**1. QUÉ ES ALECENSA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Alecensa es un medicamento de venta bajo receta archivada utilizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que:

- tienen un tipo de gen anormal de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK), y
- se ha propagado a otras partes del cuerpo, y
- han sido tratados con el medicamento crizotinib, pero el CPCNP empeoró o se presentó intolerancia a dicho fármaco.

Se desconoce la seguridad y eficacia de Alecensa en niños.

## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ALECENSA

Alecensa puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluye:

- **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad):** Alecensa puede provocar una lesión hepática. El profesional de la salud le realizará pruebas de sangre por lo menos cada dos semanas durante los primeros dos meses y cuando sea necesario durante el tratamiento con Alecensa. Infórmele si experimenta cualquiera de estos signos o síntomas:
  - Cansancio
  - Pérdida inusual del apetito
  - Piel amarillenta o color amarillento en la capa esclerótica del ojo (zona blanca del ojo)
  - Orina oscura
  - Prurito (picazón)
  - Náuseas o vómitos
  - Dolor en el lado derecho del área estomacal
  - Pérdida de sangre o moretones que se producen con mayor facilidad
- **Problemas pulmonares:** Alecensa puede ocasionar hinchazón (inflamación) grave o potencialmente fatal de los pulmones durante el tratamiento. Los síntomas son similares a las del cáncer de pulmón. Comuníquelo a su profesional de la salud inmediatamente si presenta nuevos síntomas o si los síntomas empeoran.  
Entre los síntomas se encuentran: dificultad para respirar, falta de aire, tos o fiebre.
- **Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia):** Alecensa puede provocar una disminución severa de la frecuencia de los latidos del corazón. El profesional de la salud examinará la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante el tratamiento con Alecensa. Comuníquelo inmediatamente si experimenta mareos, sensación de mareo o se desmaya durante el tratamiento con Alecensa, y si toma algún medicamento para el corazón o para la tensión arterial.
- **Dolor, sensibilidad o debilidad (mialgia) musculares:** es común que durante el tratamiento con Alecensa se presenten problemas musculares que pueden ser severos. El profesional de la salud le realizará pruebas de sangre por lo menos cada dos semanas durante el primer mes y siempre que fuere necesario durante el tratamiento con Alecensa. Comuníquelo inmediatamente si experimenta nuevos signos o síntomas de problemas musculares o si los síntomas empeoran, inclusive si padece dolor muscular sin razón aparente o dolor, sensibilidad o debilidad musculares persistentes.

**Para más información sobre los efectos secundarios, véase "*¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Alecensa?*".**

Antes de tomar Alecensa, deberá informar al profesional de la salud sobre cualquier afección médica, por ejemplo:

- Problemas hepáticos.
- Problemas pulmonares o respiratorios,
- Frecuencia cardíaca lenta.
- Si está embarazada o planea estarlo. Alecensa puede provocar daños al feto. Comuníquese al profesional de la salud inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con Alecensa o si cree estar embarazada.
  - Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos en mujeres en edad fértil durante el tratamiento con Alecensa y durante la semana posterior a la toma de la última dosis de Alecensa.
  - Se aconseja el uso de métodos anticonceptivos en hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil durante el tratamiento con Alecensa y durante los 3 meses posteriores a la toma de la última dosis de Alecensa.
- Si está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Alecensa se excreta en la leche materna. Evite amamantar durante el tratamiento con Alecensa y durante la semana posterior a la toma de la última dosis de Alecensa. Hable con un profesional de la salud para que le comunique el mejor método para alimentar a su bebé durante el tratamiento.

**Infórmele al profesional de la salud sobre todos los medicamentos que toma, con inclusión de los fármacos de venta bajo receta, de venta libre o los suplementos herbarios.**

### **Precauciones y advertencias**

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Alecensa si:

- Tiene un problema hereditario llamado “intolerancia a la galactosa”, “deficiencia congénita de lactosa” o “absorción deficiente de glucosa-galactosa”.

Alecensa puede causar efectos secundarios que debe informar a su médico de inmediato. Entre ellos:

- Problemas en el hígado (su piel y/o la esclera -zona blanca- de sus ojos pueden tornarse amarillentas) o alteraciones en los resultados de los análisis de sangre. Se deberá monitorear las pruebas de función hepática, con inclusión de ALAT, ASAT y bilirrubina cada dos semanas durante los primeros dos meses y luego de manera regular durante el transcurso del tratamiento. Esto es para controlar que no tenga problemas en el funcionamiento del hígado mientras está en tratamiento con Alecensa.
- Frecuencia cardíaca disminuida (bradicardia).
- Inflamación en los pulmones (neumonitis). Alecensa podría causar inflamación severa o potencialmente fatal de los pulmones durante el tratamiento. Los signos podrían ser similares a los de su cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si experimenta algún síntoma nuevo o agravado, incluso dificultad para respirar, falta de aire, o tos con o sin mucosidad, y fiebre.
- Mialgia severa y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)

Esté atento a éstos mientras recibe el tratamiento con Alecensa. Para más información, véase en la Sección 4. *¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Alecensa?*

#### ***Sensibilidad a la luz del sol***

Evite exponerse al sol durante el tratamiento con Alecensa y durante los 7 días posteriores a la toma de la última dosis de Alecensa. Puede quemarse con más facilidad y presentar quemaduras solares graves. Use protector solar y bálsamo para labios con FPS 50 o superior para protegerse de las quemaduras solares.

#### ***Niños y adolescentes***

No se han determinado la seguridad y efectividad de Alecensa en pacientes pediátricos.

#### ***Uso de Alecensa con otros medicamentos***

Informe a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos. Esto incluye aquellos obtenidos sin prescripción médica, vitaminas y suplementos fitoterápicos.

Algunos fármacos pueden modificar el funcionamiento de Alecensa, o hacer que sea más probable que tenga efectos adversos. Alecensa puede influir también sobre la forma en que actúan otros medicamentos.

#### ***Anticonceptivos, embarazo y lactancia – información para mujeres y hombres***

##### ***Anticonceptivos – información para mujeres***

- No debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si estuviera en condiciones de embarazarse, deberá usar un anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y durante la semana posterior a la última dosis de Alecensa. Consulte con su médico acerca de los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

##### ***Anticonceptivos – información para hombres***

- Su pareja mujer no debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si su pareja mujer estuviera en condiciones de poder quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por lo menos 3 meses después de la toma de la última dosis. Consulte con su médico acerca de los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

### *Lactancia*

- No amamante mientras toma este medicamento. Ello se debe a que se desconoce si Alecensa puede pasar a través de la leche materna y, por lo tanto, perjudicar a su bebé.

### *Alecensa contiene lactosa*

Las cápsulas de Alecensa contienen un tipo de azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de tomar este medicamento.

### **3. ¿CÓMO DEBO TOMAR ALECENSA?**

Tome Alecensa según indicación del profesional de la salud. No cambie la dosis de Alecensa ni la interrumpa, salvo que su médico así lo determine.

#### **Qué cantidad de Alecensa debo tomar**

Tome 4 cápsulas dos veces al día.

- Esto significa que toma un total de 8 cápsulas duras (1.200 mg) cada día.
- El profesional de la salud podrá cambiar, interrumpir de manera temporal o suspender permanentemente el tratamiento con Alecensa si usted presenta efectos secundarios.

#### **Cómo tomar este medicamento**

Trague las cápsulas de Alecensa enteras. No abra las cápsulas ni disuelva su contenido.

Tome Alecensa con alimentos.

#### **Si vomita después de tomar Alecensa**

Si vomita después de tomar una dosis de Alecensa, no tome una dosis adicional. Tome la próxima dosis en el horario normal.

### **Si toma más cantidad de Alecensa del que debiera**

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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el Prospecto Información para profesionales respectivo.

### **Si omite tomar Alecensa**

Si omite una dosis de Alecensa, no la tome. Tome la próxima dosis en el horario normal.

### **4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE ALECENSA?**

Alecensa puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- Véase "*Qué información necesita saber antes de recibir Alecensa*"

Los efectos secundarios más comunes de Alecensa incluyen:

- Cansancio
- Constipación
- Hinchazón de manos, pies, tobillos y párpados

Estos no representan la totalidad de los efectos secundarios de Alecensa. Para más información, consulte con su profesional de la salud o farmacéutico.

### ***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 de eventos adversos asociados con el uso de Alecensa® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

## 5. ¿CÓMO DEBO ALMACENAR ALECENSA?

- Mantenga Alecensa y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, 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.

## 6. ¿QUÉ INGREDIENTES CONTIENE ALECENSA?

### Composición de Alecensa

- El principio activo es 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 son blancas, con “ALE” impreso en tinta negra en la tapa y “150 mg” impreso en tinta en el cuerpo.
- Blísteres con 8 cápsulas duras de 150 mg. Envase con 224.

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

*Fecha de la última revisión: Marzo 2017.*

*NP + FDA + ANMAT C004/13 y 1°rcp + Shpe + O (T2016-0707)+2°rcp*





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-18138901-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 25 de Agosto de 2017

**Referencia:** 1-47-7162-16-8 PMEES

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.25 13:48:08 -03'00'

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.25 13:48:09 -03'00'



## **Plan de Monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) - Alecensa® - Versión 1.1**

Este Plan de Monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) es la versión actualizada para Alectinib (Alecensa®) y apoya la solicitud de autorización para un nuevo producto bajo la Disposición N° 4622/2012 -

El alectinib es un inhibidor potente y muy específico de la ALK y de la RET. En los estudios preclínicos, se ha comprobado que la inhibición de la actividad tirosinquinasa de la ALK por el alectinib produce el bloqueo de las etapas posteriores de las vías de señalización celular, que incluyen el transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3, del inglés signal transducer and activator of Alectinib 5 transcription 3) y la ruta de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3PK, del inglés phosphatidylinositol-3-kinase) y de la proteinquinasa B (AKT, del inglés proteinkinase B) y provoca la muerte (apoptosis) de las células tumorales. El alectinib ha que es activo tanto in vitro como in vivo frente a las formas mutadas de la ALK, incluso si contienen mutaciones que les confieran resistencia al crizotinib. El principal metabolito del alectinib (M4) presenta una potencia y actividad similares a las del alectinib.

La Agencia Regulatoria de los Estados Unidos ha otorgado a Alecensa® (Alectinib) las siguientes condiciones:

- Designación de Terapia de Avanzada (Breakthrough Designation)
- Designación de Droga/Medicamento huérfano (Orphan drug designation).
- Revisión Prioritaria (Priority Review para la solicitud de registro)

En forma adicional, la Agencia Regulatoria de Suiza (Swissmedic) también le ha otorgado la Designación de Droga/Medicamento huérfano.

En Argentina, se presenta la solicitud de registro ante ANMAT siguiendo los lineamientos de la Disposición 4622/2012 en la que se establece que de acuerdo con la Ley 26.689, artículo 2° se consideran enfermedades poco frecuentes (EPF), aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas, referida a la situación epidemiológica nacional. En el caso del Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas ALK positivo, la incidencia/prevalencia en nuestro país cumple con lo indicado en esta normativa.



Debido a las características del Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas y considerando los tiempos de respuesta al tratamiento, se considera que la/s variable/s para la medición de la eficacia, efectividad del tratamiento en aquellos pacientes con tiempo de tratamiento mayor a 3 meses son: Tasa de respuesta objetiva (TRO) y Sobrevida libre de Progresión (SLP).

El monitoreo de los pacientes se realizará mediante contacto con el médico tratante quien brindará la información del progreso/avance del tratamiento y de seguridad. La recolección de la información se realizará en forma periódica y se tomará como indicador de la eficacia/efectividad del tratamiento las variables mencionadas en el punto anterior.

La prescripción de este medicamento se realizará bajo receta archivada y previa firma de la HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE ALECENSA PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

En cumplimiento con la Disposición N° 4622/2012, el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) contempla:

- Un registro de pacientes tratados con el medicamento. Este registro tendrá el siguiente formato:

Paciente (ID)*	Médico tratante (Nombre y Apellido)	Médico tratante Matrícula	Fecha de firma Consentimiento	Fecha de recepción del Consentimiento
----------------	-------------------------------------	---------------------------	-------------------------------	---------------------------------------

- Comunicación de eventos adversos: En cuanto a la seguridad, el médico tratante brindará información relacionada con la administración de Alecensa\* (Alectinib). El médico recibirá un formulario con el listado de los eventos relacionados con los riesgos importantes identificados y riesgos importantes potenciales. No obstante, el médico deberá incluir cualquier otro evento adverso que ocurra en los pacientes tratados.
- Guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud (incluido en el Prospecto Información para Profesionales)
- Información para el paciente (incluida en el Prospecto Información para el Paciente y Hoja de Información sobre Alecensa para el paciente y Consentimiento informado)
- Consentimiento informado por escrito. El consentimiento se realizará por triplicado (paciente, médico y Productos Roche S.A.Q. e I.) pudiendo enviarse la copia correspondiente a Productos Roche S.A.Q. e I. por las siguientes vías: correo



electrónico, fax o mediante agente de propaganda médica. A continuación, se incluye modelo a ser utilizado por los profesionales de la salud.

Se presenta a continuación un resumen del informe del Plan de Gestión de Riesgos del producto Alecensa\*. Las siguientes tablas muestran las principales cuestiones de seguridad hasta la fecha correspondiendo esta versión a la versión 2 del cRMP + CDS 2.0.



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina	Actividades adicionales de minimización de riesgos
<b>Riesgos identificados importantes</b>		
<p>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis</p>	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis</b></li> </ul> <p><b>Posología y formas de administración</b></p> <p><b>Tabla 4.</b> Modificación de la dosis de Alecensa por reacciones adversas.</p> <p>Suspenda de manera permanente la dosis de Alecensa.</p> <p><b>Precauciones y advertencias</b></p> <p><i>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis</i></p> <p>Se han reportado casos de EPI/neumonitis en estudios clínicos con Alecensa (<i>véase Reacciones adversas</i>). Los pacientes deben ser monitoreados para identificar síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Alecensa debe suspenderse de inmediato en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis e interrumpido en forma permanente si no se identifican otras causas potenciales de EPI/neumonitis (<i>véase Posología y formas de administración</i>).</p> <p>Se han informado casos de EPI/neumonitis severa en pacientes tratados con Alecensa. En los estudios pivotaes, 1 de cada 253 pacientes tratados con Alecensa (0,4%) presentó una EPI Grado 3 que obligó a discontinuar el tratamiento con Alecensa. No se reportaron casos mortales de EPI.</p>	<p>Ninguna</p>



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina	Actividades adicionales de minimización de riesgos
Hepatotoxicidad	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Posología y formas de administración</b></li> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Hepatotoxicidad</b></li> <li>• <b>Reacciones adversas</b></li> </ul>	Ninguna
Mialgia severa y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Posología y formas de administración</b></li> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Mialgia severa y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)</b></li> <li>• <b>Reacciones adversas</b></li> </ul>	Ninguna
Fotosensibilidad	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Fotosensibilidad</b></li> </ul>	Ninguna
Bradicardia	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Posología y formas de administración</b></li> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Bradicardia</b></li> <li>• <b>Reacciones adversas</b></li> </ul>	Ninguna



Tema sobre seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina	Actividades adicionales de minimización de riesgos
<b>Riesgos potenciales importantes</b>		
Toxicidad embrionaria-fetal	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Toxicidad embrionaria-fetal</b></li> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia</b></li> </ul>	Ninguna
<b>Información faltante</b>		
Seguridad a largo plazo	Ninguna propuesta.	Ninguna
Tratamiento en mujeres embarazadas y madres lactantes	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia</b></li> </ul>	Ninguna
Tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave	<p>La información relacionada a este riesgo y al uso Alecensa está incluido en el Prospecto para el profesional bajo las siguientes secciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Posología y formas de administración; Poblaciones especiales; Pacientes con insuficiencia hepática</b></li> <li>• <b>Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas</b></li> </ul>	Ninguna



A nivel local, la implementación del Plan de Farmacovigilancia está garantizada por el funcionamiento del Área de Farmacovigilancia del Departamento Médico de Productos Roche S.A.Q. e I. que opera de acuerdo a normas de procedimientos globales y locales y se mantiene en permanente contacto con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT, procesando los reportes espontáneos y garantizando la presentación y distribución de la información de seguridad relevante.

En función de lo especificado por la Disposición N° 5358 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, los laboratorios internacionales deben presentar al Área de Farmacovigilancia de la ANMAT, el resumen ejecutivo del IPAS (PSUR/ PBRER en inglés) aclarando el número de Certificado (si aplica), el número de informe y el período que abarca el mismo. Las reacciones adversas serias y no serias son comunicadas a la ANMAT cumpliendo lo establecido en dicha Disposición. Además, según lo establecido se incluirá la siguiente información en cada envío del informe PBRER.

Especialidad Medicinal	(nombre)
N° de Certificado	(número)
N° de Disposición de REM	(número)
N° de informe PSUR/ PBRER	(número)
Período que abarca el informe PSUR/PBRER	(fechas)
Inicio de comercialización en Argentina	(fecha)
N° de unidades vendidas en Argentina	(durante el período que abarca el informe PSUR/ PBRER)
Número de pacientes expuestos en Argentina	(durante el período que abarca el informe PSUR/ PBRER) $\text{N}^\circ \text{ de pacientes expuestos} = \frac{\text{mg vendidos en el período}}{\text{dosis diaria}^1 \left(\frac{\text{mg}}{\text{día}}\right) \cdot 365 \text{ días}}$ <sup>1</sup> Nota: Para realizar el cálculo se considera la dosis diaria de 1200 mg excluyendo los posibles reducciones de dosis por eventos adversos realizadas por el médico tratante.
N° de notificaciones enviadas al SNFVG	(durante el período que abarca el informe PSUR/ PBRER)

Roche realiza una evaluación constante del perfil riesgo-beneficio informando inmediatamente a la ANMAT ante cualquier cambio o alteración del mismo. Periódicamente, se presentan los reportes de actualización de seguridad (PSURs/ PBRERs) y, de corresponder, se realizará la actualización del Plan de manejo de riesgos y/o del prospecto de envase incluido en el producto. Informamos que Roche realiza una vigilancia continua objetiva de los datos de seguridad recabados de todas las fuentes, definiendo recomendaciones y acciones requeridas en el caso de señales que surjan acerca de la seguridad o cambios en el perfil documentado de seguridad del producto, evaluando y corroborando la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.





Además, cumpliendo con lo indicado en la Disposición 4622/2012, previo a la solicitud de re-inscripción del producto, Roche se compromete a presentar ante la ANMAT, la información obtenida del Plan de Monitoreo de Eficacia, efectividad y seguridad, incorporando no sólo la información de eficacia y efectividad del tratamiento, sino también la siguiente información:

- Ocurrencia de evento adverso: descripción del evento, causalidad, seriedad, número de código con el que fue notificado al SNFVG.
- Análisis estadístico que indicará:
  - Período que abarca el informe (con fecha de inicio y de finalización).
  - Número de unidades vendidas.
  - Número estimado de pacientes en tratamiento.
  - Número de tratamientos registrados.
  - Frecuencia de datos demográficos.
  - Frecuencia de las indicaciones.
  - Frecuencia de tratamientos que presentaron EA.
  - Frecuencia de EA y según clasificación por SOC.
  - Frecuencia de EA según causalidad y seriedad.
  - Frecuencia de EA serios relacionados.
  - Frecuencia de suspensión del medicamento por aparición de EA.
  - Frecuencia de muertes relacionadas o no relacionadas.
- Evaluación de la efectividad de las actividades del Plan de gestión de riesgos, indicando si hubo EA no listados en el PGR que podrían ser riesgos importantes, cambio de categoría de los riesgos, nuevos riesgos y si las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos fueron suficientes para detectar y prevenir EA. De ser necesario, se incluirá una nueva versión del PGR.
- Evaluación del beneficio/riesgo de Alecensa.

A continuación se incluye la HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE ALECENSA PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-18138858-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Viernes 25 de Agosto de 2017**

**Referencia:** 1-47-7162-16-8 Prosp. Profesional

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.25 13:47:55 -03'00'

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.25 13:47:55 -03'00'

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

**Alecensa®  
Alectinib  
Autorizado Bajo condiciones especiales**

**Roche**

**Cápsulas duras**

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 quinasa.

**Indicaciones**

Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con quinasa de linfoma anaplásico (ALK) positiva que presentaron progresión o intolerancia al tratamiento con crizotinib.

La presente indicación se basa en la tasa de respuesta tumoral y en la duración de la respuesta (*véase Características farmacológicas – Propiedades: Propiedades farmacodinámicas*).

La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios.

Revisión Marzo 2017: TRIPLICADO.

1

IF-2017-18138858-APN-DERM#ANMAT

## Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01X E36.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidores de la proteína quinasa.

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Alectinib es un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a ALK y RET. En estudios preclínicos, alectinib inhibió la fosforilación de ALK y la activación mediada por ALK de las proteínas de la cascada de señalización hacia abajo STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) y AKT (proteína quinasa 3) y redujo la viabilidad de las células tumorales en varias estirpes celulares que albergan fusiones de ALK, amplificaciones o mutaciones activadas. El metabolito activo principal del Alectinib, M4, demostró tener una potencia y actividad similares *in vitro*.

Se ha comprobado que alectinib y M4 tienen actividad *in vitro* e *in vivo* contra varias formas mutantes de la enzima ALK, con inclusión de algunas mutaciones presentes en los tumores CPCNP en pacientes que presentaron progresión con crizotinib. La administración de alectinib produjo actividad antitumoral y prolongó la supervivencia en modelos murinos a los que se les implantó tumores con fusiones de ALK, con inclusión de modelos murinos a los que se les implantó estirpes de células tumorales impulsadas por ALK en el espacio intracraneal.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios clínicos multicéntricos de un único grupo de tratamiento para determinar la seguridad y eficacia de Alecensa (Estudios 1 y 2). En ambos estudios, se incluyeron pacientes con CPCNP ALK positivo metastásica a avanzada a nivel local, que habían presentado progresión con crizotinib, con CPCNP con ALK positiva registrado basándose en las pruebas aprobadas por la FDA y con ECOG PS de 0-2.

De acuerdo a los criterios de selección, se incorporaron pacientes con tratamientos previos de quimioterapia y radioterapia en el SNC (sistema nervioso central) tras determinar que las metástasis en el SNC se mantuvieron estables por lo menos durante dos semanas. Todos los pacientes recibieron una dosis de 600 mg de Alecensa por vía oral dos veces por día. El criterio de valoración primario de la eficacia en ambos estudios fue la tasa de respuesta objetiva (ORR, *objective response rate*) de acuerdo con el método RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) según lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente (CRI). Otros criterios de valoración según la evaluación del CRI fueron la duración de la respuesta (DOR, *duration of response*), ORR del SNC y DOR del SNC.

El Estudio 1 se llevó a cabo en América del Norte e incluyó un total de 87 pacientes.

Las características demográficas y patológicas iniciales en el Estudio 1 fueron: mediana de edad de 54 años (rango de 29 a 79 años, 18% de 65 años o más), 84 % caucásicos, 8% asiáticos, 55% mujeres, 35% ECOG PS 0 y 55% ECOG PS I, 100% nunca fumaron o eran ex fumadores, 99% estadio IV, 94% adenocarcinoma y 74 % habían recibido quimioterapia previa. Los sitios más comunes de metástasis extratorácica fueron: 60% SNC (65% de los pacientes recibieron radiación al SNC), 43% ganglios linfáticos, 36% hueso y 34% hígado.

El Estudio 2 fue internacional e incorporó un total de 138 pacientes. Las características demográficas y patológicas al inicio en el Estudio 2 fueron: mediana de edad de 52 años (rango de 22 a 79 años, el 10% de 65 años de edad o más), 67% caucásicos y 26% asiáticos, 56% mujeres, 32% ECOG PS 0 y 59% ECOG PS 1, 98% no fumadores o ex fumadores, 99% estadio IV, 96% adenocarcinoma y 80% habían recibido quimioterapia previa.

Los sitios más comunes de metástasis extratorácica fueron: 61% SNC (73 % de los pacientes recibieron radiación al SNC), 51% hueso, 38% ganglios linfáticos y 30% hígado.

En la Tabla 1, se presenta un resumen de los resultados de eficacia de los Estudios 1 y 2 para todos los pacientes tratados. La mediana de la duración del seguimiento del Estudio 1 fue de 4,8 meses tanto para las evaluaciones del CRI como del investigador y en el Estudio 2, de 10,9 meses para las del CRI y 7,0 meses para las evaluaciones del investigador. Todas las respuestas son parciales.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia para los Estudios 1 y 2.

Parámetros de eficacia	Estudio 1 (N=87)		Estudio 2 (N=138)	
	Evaluación del CRI *	Evaluación del investigador	Evaluación del CRI	Evaluación del investigador
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	38% (28;49)	46 % (35; 57)	44 % (36; 53)	48 % (39; 57)
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	33	40	61	66
Duración de la respuesta, mediana en meses (IC del 95%)	7,5 (4,9; no estimable)	NE (4,9; no estimable)	11,2 (9,6; no estimable)	7,8 (7,4; 9,2)

CRI = Comité de Revisión Independiente; IC = intervalo de confianza; NE= no estimable.

\* 18 pacientes en el Estudio 1 y 16 en el Estudio 2 no presentaban enfermedad mensurable al inicio de acuerdo con la valoración del CRI y se los clasificó como pacientes que no respondieron al tratamiento en el análisis del CRI.

En la Tabla 2, se presenta el resumen de una evaluación de la ORR y de la duración de la respuesta para la metástasis en el SNC en el subgrupo compuesto por 51 pacientes en los Estudios 1 y 2 con lesiones mensurables en el SNC al inicio según RECIST v1.1.; 35 pacientes (69 %) con lesiones mensurables en el SNC habían recibido radioterapia cerebral, entre los que se incluyó 25 (49 %) que completaron tratamiento radiante por lo menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento con Alecensa. Se observó que las respuestas no se vieron afectadas por la radioterapia previa dirigida al cerebro.

**Tabla 2.** Respuesta objetiva del SNC en pacientes con lesiones mensurables en el SNC en los Estudios 1 y 2.

Parámetros de eficacia	N=51
Tasa de respuesta objetiva en SNC (IC del 95%)	61 % (46, 74)
Respuesta completa	18%
Respuesta parcial	43%
Duración de la respuesta en SNC, mediana en meses (IC del 95%)	9,1 (5,8, no evaluable)

### *Electrofisiología cardiaca*

Se realizó la evaluación de la capacidad de alectinib para expandir el intervalo QT en 221 pacientes a los que se les administró la dosis de 600 mg de Alecensa dos veces por día en estudios clínicos. Alecensa no produjo una prolongación del intervalo QTc (QT corregido para la frecuencia cardíaca) clínicamente relevante. Un paciente obtuvo un valor QTcF (intervalo QTc corregido mediante la fórmula de Fridericia) máximo posterior al valor de referencia superior a los 500 ms y otro paciente presentó un cambio máximo del QTcF desde la toma de los valores de referencia superior a los 60 ms.

### *Población pediátrica*

Dado que el fármaco Alecensa ha recibido designación de droga huérfana por los Estados Unidos correspondiente a la presente solicitud, el mismo se encuentra exento de ser evaluado en cuanto a la seguridad y efectividad para todas las solicitudes para nuevos principios activos, nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas, nuevos regímenes de dosis o nuevas vías de administración para las indicaciones alegadas en pacientes pediátricos, excepto cuando este requisito no aplicare o fuere puesto o se renunciare a él.

### *Propiedades farmacocinéticas*

La farmacocinética de alectinib y su metabolito activo principal, M4, ha sido caracterizada en pacientes con CPCNP ALK positivo y en pacientes sanos.

En pacientes con CPCNP con ALK positiva, la media geométrica (% del coeficiente de variación) de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x, ss}$ ) en estado estacionario para alectinib fue de 665 ng/ml (44%) y para M4 de 246 ng/ml (45%) con una tasa de concentración desde el pico hasta el punto mínimo de 1,2. La media geométrica del área bajo la curva en estado estacionario de 0 a 12 horas ( $ABC_{0-12h, ss}$ ) para alectinib fue de 7,430 ng·h/ml (46%) y para M4 de 2,810 ng·h/ml (46%). La exposición a alectinib es proporcional a la dosis para todo el rango de dosis de 460 mg a 900 mg (es decir, de 0,75 a 1,5 veces la dosis recomendada aprobada) cuando se lo acompaña con alimentos.

Alectinib y M4 alcanzaron las concentraciones en estado estacionario al día 7. La media geométrica de la acumulación fue aproximadamente 6 veces superior para alectinib y M4.

### *Absorción*

La concentración máxima de alectinib se alcanzó a las 4 horas de la administración de la dosis de Alecensa de 600 mg dos veces al día cuando se la acompañó con alimentos en pacientes con CPCNP ALK positivo.

La biodisponibilidad absoluta de alectinib fue de 37% (IC del 90%: 34%, 40%) cuando se tomó la dosis con alimentos.

Las comidas ricas en grasa y calorías incrementaron la exposición combinada ( $ABC_{0-inf}$ ) de alectinib más M4 en 3,1 veces (IC del 90 %: 2,7, 3,6) luego de la administración oral de una única dosis de 600 mg de Alecensa.

### *Distribución*

El volumen aparente de distribución es de 4,016 litros para alectinib y de 10,093 litros para M4. Alectinib y M4 se unen a las proteínas plasmáticas humanas en más del 99%, independientemente de la concentración del fármaco.

Las concentraciones de alectinib en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con CPCNP ALK positivo fueron similares a las concentraciones plasmáticas libres estimadas de alectinib. Los estudios *in vitro* sugieren que alectinib no es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp), pero que M4 es un sustrato de la P-gp. Alectinib y M4 no son sustratos de la BCPR (*breast cancer resistance protein* - proteína de resistencia del cáncer de mama), OATP (*organic anion-transporting polypeptide* - polipéptido transportador de aniones orgánicos), 1B1 o OATP1B3.

### *Biotransformación (Metabolismo)*

Alectinib es metabolizado por CYP3A4 a su principal metabolito activo de M4. La media geométrica de la tasa de exposición de metabolito/fármaco original en estado estacionario es de 0,40. Posteriormente, M4 es metabolizado por CYP3A4. Alectinib y M4 son las porciones principales presentes en plasma y representan el 76% de la radioactividad total.

### *Eliminación*

La depuración aparente (CL/F) es de 81, 9 l/hora para alectinib y de 217 l/hora para M4. La media geométrica de la semivida de eliminación es de 33 horas para alectinib y de 31 horas para M4 en pacientes con CPCNP con ALK positiva.

### *Excreción*

El 98% de la radioactividad se excretó en las heces luego de la administración por vía oral de una única dosis de alectinib marcada con radioisótopos acompañada por alimentos. El 84% de la dosis se excretó en las heces como alectinib inalterado y el 6% de la dosis como M4. La excreción de la radioactividad en la orina no superó el 0,5% de la dosis administrada de alectinib marcada por radioisótopos.

### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

#### *Poblaciones específicas*

La edad, peso corporal, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina de 30 a 89 ml/min), raza (blanca, asiática, otra) y el sexo no afectaron de manera clínicamente significativa la exposición sistémica de alectinib y M4. No se han realizado estudios sobre la farmacocinética del alectinib en pacientes con insuficiencia renal severa, enfermedad renal terminal o insuficiencia hepática de moderada a grave (*véase Posología y formas de administración; Poblaciones especiales*).

## **Datos preclínicos sobre seguridad**

### **Carcinogenicidad**

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la carcinogenicidad de alectinib.

### **Mutagenicidad**

Alectinib no resultó mutagénico *in vitro* en la prueba de mutación bacteriana inversa (Ames), pero sí lo fue en una mayor cantidad de micronúcleos en la prueba de micronúcleos de médula ósea en ratas. El mecanismo de inducción de los micronúcleos fue una segregación anormal cromosómica anormal (aneugenicidad) y no un efecto clastogénico sobre los cromosomas.

### **Trastornos de la fertilidad**

No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto que alectinib produce en la fertilidad.

### **Teratogenicidad**

No se observaron efectos adversos en los órganos reproductores de hombres y mujeres en los estudios de toxicología general realizados en ratas y monos.

## **Posología y formas de administración**

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg por vía oral dos veces por día con alimentos (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Administrar Alecensa hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o hasta que el nivel de toxicidad sea inadmisibles. No abra ni disuelva el contenido de la cápsula. Si omite una dosis de Alecensa o si vomita después de tomar una dosis de Alecensa, debe tomar la siguiente dosis en la hora pautada.

### **Modificación de la dosis por reacciones adversas**

En la Tabla 3, se puede observar el programa de reducción de la dosis de Alecensa

**Tabla 3.** Cronograma de reducción de la dosis de Alecensa.

<b>Cronograma para reducción de la dosis</b>	<b>Nivel de dosis</b>
Dosis inicial	600 mg dos veces por día por vía oral
Primera reducción de la dosis	450 mg dos veces por día por vía oral
Segunda reducción de la dosis	300 mg dos veces por día por vía oral



Se deberá discontinuar el tratamiento si el paciente no tolera la dosis de 300 mg dos veces por día.

En la Tabla 4, se presentan las recomendaciones para la modificación de la dosis de Alecensa por reacciones adversas.

**Tabla 4.** Modificación de la dosis de Alecensa por reacciones adversas.

Criterios <sup>a</sup>	Modificaciones de la dosis de Alecensa
Elevación de la ALAT o ASAT que supera en 5 veces el límite superior normal [LSN]) con bilirrubina total igual a menor a 2 veces el LSN.	Interrumpa temporalmente hasta que los valores sean los mismos a los de referencia o inferiores, o iguales a 3 veces el ULN, luego retome el tratamiento con una dosis reducida, según lo indicado en la Tabla 3.
Elevación de la ALAT o ASAT que supera en 3 veces el LSN con incremento de la bilirrubina total de 2 veces el LSN, en ausencia de colestasis o hemólisis.	Suspenda de manera permanente la dosis de Alecensa.
Elevación de la bilirrubina total que supera en 3 veces el LSN	Interrumpa de manera temporal la dosis hasta que los valores sean los mismos que los de referencia o inferiores o iguales a 1,5 veces el LSN, luego retome el tratamiento con una dosis reducida, según lo indicado en la Tabla 3.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento.	Suspenda de manera permanente la dosis de Alecensa.
Bradicardia sintomática	Interrumpa la dosis de Alecensa hasta que la bradicardia no presente síntomas o que la frecuencia cardíaca sea superior o igual a 60 lpm. Si se determina que un medicamento concomitante contribuye con la enfermedad subyacente y se interrumpe su administración o se ajusta su dosis, retorne la dosis anterior de Alecensa cuando el paciente se recupere de la bradicardia asintomática o cuando la frecuencia cardíaca sea superior o igual a 60 lpm. Si no se determina que un medicamento concomitante contribuye con la enfermedad subyacente o si se establece que un medicamento concomitante contribuye pero no se suspende ni modifica la dosis, retome el tratamiento con Alecensa a una dosis reducida (véase Tabla 3) cuando el paciente se recupere de la bradicardia asintomática o cuando la frecuencia cardíaca sea superior o igual a 60 lpm.

**Tabla 4.** Modificación de la dosis de Alecensa por reacciones adversas. (Continuación)

Bradycardia <sup>b</sup> (consecuencias potencialmente mortales, se indica una intervención urgente).	Suspenda de manera permanente Alecensa si no se logra identificar un medicamento concomitante que contribuya con la enfermedad subyacente. Si se logra identificar un fármaco concomitante que contribuya con la enfermedad subyacente y se suspende o ajusta la dosis de este medicamento, retomar el tratamiento con Alecensa a una dosis reducida (véase <i>Tabla 3</i> ) luego de que el paciente se recupere de la bradicardia asintomática o cuando la frecuencia cardíaca sea superior o igual a 60 lpm; se deben realizar controles de manera regular según las indicaciones clínicas. Suspenda de manera permanente la dosis de Alecensa en caso de recurrencia.
Elevación de la CPK > 5 veces el LSN.	Interrumpa de manera temporal hasta que los valores sean iguales a los de referencia o sean inferiores o iguales a 2,5 veces el ULN. Luego, retome el tratamiento a la misma dosis.
Elevación de la CPK > 10 veces el LSN o el segundo episodio de elevación de la CPK > 5 veces el LSN	Interrumpa de manera temporal hasta que los valores sean iguales a los de referencia o sean inferiores o iguales a 2,5 veces el LSN. Luego, retome el tratamiento a una dosis menor, de acuerdo con lo establecido en la <i>Tabla 3</i> .

<sup>a</sup> ALAT = alanina transaminasa; ASAT = aspartato transaminasa; ULN: límite superior de la normalidad; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; CPK: creatinafosfocinasa

<sup>b</sup> Frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto (lpm).

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Población pediátrica***

No se han determinado la seguridad y efectividad de Alecensa en pacientes pediátricos.

#### ***Datos en animales***

Aún no se han realizado estudios de alectinib en animales jóvenes. En los estudios de toxicología general, el tratamiento con alectinib en ratas que dio como resultado exposiciones iguales o superiores a aproximadamente 4,5 veces las exposiciones en seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces por día provocó cambios en los dientes y huesos en crecimiento. Se produjo decoloración y alteración en el tamaño de los dientes, así como el desajuste histopatológico de los ameloblastos y de las capas odontoblásticas. Asimismo, se advirtió una disminución en el hueso trabecular y un aumento de la actividad de los osteoclastos en el fémur y el esternón.

### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios clínicos sobre Alecensa no contaron con la cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más como para determinar si estos responden al tratamiento igual que los más jóvenes.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se han efectuado estudios sobre la seguridad de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina inferior a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al ULN (*upper limit of normal* - límite superior de la normalidad) y aspartato aminotransferasa (AST) superior al ULN o bilirrubina total superior a 1,0-1,5 veces el ULN y cualquier AST). No se han realizado estudios sobre la seguridad de Alecensa en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

### **Formas de administración**

Alecensa se administra por vía oral. Las cápsulas duras deben ser ingeridas enteras con las comidas y no deben abrirse ni disolverse.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

### **Precauciones y advertencias**

#### ***Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis***

Uno (0,4%) de 253 pacientes expuestos a Alecensa en los estudios clínicos presentó EPI grave (Grado 3). Se deberá analizar lo antes posible a aquellos pacientes con empeoramiento de los síntomas respiratorios que indique un diagnóstico de EPI/neumonía (por ejemplo, disnea, tos o fiebre).

Los pacientes deberán ser informados sobre los riesgos de EPI/neumonitis grave. Se deberá aconsejar que se comuniquen inmediatamente con un profesional de la salud para informar si se presentan nuevos síntomas de problemas respiratorios o si estos síntomas empeoran.

Interrumpa el tratamiento con Alecensa inmediatamente si el paciente ha sido diagnosticado con EPI/neumonitis y suspéndalo de manera permanente si no se han determinado otras causas posibles para tal diagnóstico (*véase Posología y formas de administración y Reacciones Adversas*).

### ***Hepatotoxicidad***

Las elevaciones de la AST que superen en más de 5 veces el ULN (*upper limit of normal* – límite superior de la normalidad) ocurrieron en 3,6% de los pacientes y las elevaciones de la ALT que superan en más de 5 veces el ULN se manifestaron en el 4,8%. Las elevaciones de la bilirrubina que superan en más de 3 veces el ULN ocurrieron en 2,8% de los pacientes. La mayoría de estos eventos (el 73% con elevación de las transaminasas hepáticas y el 49% con elevaciones de la bilirrubina) se produjeron durante los primeros 2 meses de tratamiento. Cuatro pacientes interrumpieron la dosis de Alecensa debido a elevaciones de la ASAT y/o ALAT de Grados 3-4 y tres suspendieron el tratamiento con Alecensa debido a elevaciones de la bilirrubina de Grado 3.

Se documentó mediante una biopsia del hígado que 2 pacientes con elevaciones de ASAT/ALAT de Grados 3-4 habían sufrido daño hepático inducido por medicamentos.

Los pacientes deberán ser informados sobre los signos y síntomas de las elevaciones de la bilirrubina y de la transaminasa hepática. Se deberá aconsejar que se comuniquen con un profesional de la salud inmediatamente si presentan signos o síntomas de elevaciones de la bilirrubina o de la transaminasa hepática.

Se deberá monitorear las pruebas de función hepática, con inclusión de ALAT, ASAT y bilirrubina cada dos semanas durante los primeros dos meses y luego de manera regular durante el transcurso del tratamiento. Los pacientes con elevaciones de transaminasa o de bilirrubina deberán realizarse evaluaciones con mayor frecuencia. En virtud de la gravedad de las reacciones adversas al fármaco, interrumpa el tratamiento con Alecensa y retómelo con una dosis menor o suspéndalo de manera permanente, según se indica en la Tabla 4 (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Mialgia severa y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)***

El 29% de los pacientes del Estudio 1 y del Estudio 2 presentaron mialgia o dolor musculoesquelético. La incidencia de mialgia/dolor musculoesquelético de Grado 3 fue del 1,2%. El 0,8% de los pacientes necesitó una modificación de la dosis a causa de la mialgia/dolor musculoesquelético. El 43% de 218 pacientes en los Estudios 1 y 2 manifestaron elevaciones de la CPK con datos de CPK de laboratorio disponibles. La incidencia de las elevaciones de CPK de Grado 3 fue del 4,6%. La mediana de tiempo hasta la elevación de CPK de Grado 3 fue de 14 días (rango intercuartil de 13-14 días). Se realizó la modificación de la dosis en el 0,5% de los pacientes como consecuencia de la elevación de la CPK.

Se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de mialgia, entre las que se incluye dolor, sensibilidad o debilidad muscular sin razón aparente y/o persistente.

Se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares sin razón aparente. Evalúe los niveles de CPK cada dos semanas durante el primer mes de tratamiento y según indicaciones clínicas en pacientes que han informado síntomas. En virtud de la gravedad de la elevación de CPK, interrumpa el tratamiento con Alecensa y luego retómelo o reduzca la dosis (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Bradicardia***

El tratamiento con Alecensa puede provocar bradicardia sintomática. Se han informado casos de bradicardia (7,5%) en pacientes tratados con Alecensa. El 20% de 221 pacientes tratados con Alecensa en los que se realizaron electrocardiogramas seriados obtuvo frecuencias cardíacas inferiores a los 50 latidos por minuto (lpm).

Controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial de manera regular. No es necesario realizar una modificación de la dosis cuando se presenta bradicardia asintomática.

Los pacientes deberán ser informados sobre los síntomas de bradicardia, como mareos o la sensación de mareos y síncope, que pueden aparecer durante la administración de Alecensa. Se deberá aconsejar que se comuniquen con un profesional de la salud para informar si se presentan estos síntomas y sobre el uso de fármacos para el corazón o la tensión arterial.

En el caso de un diagnóstico de bradicardia sintomática que no resulta ser potencialmente fatal, interrumpa la dosis de Alecensa hasta que los síntomas desaparezcan o hasta que la frecuencia cardíaca sea igual o superior a 60 lpm y evite los medicamentos concomitantes que se sabe producen bradicardia, así como los agentes antihipertensivos.

Si la enfermedad subyacente se debe a un medicamento concomitante, retome el tratamiento con Alecensa en una dosis reducida (*véase Tabla 3*) luego de que el paciente se haya recuperado de la bradicardia asintomática o cuando la frecuencia cardíaca sea igual o superior a 60 lpm y realice controles de manera regular según indicaciones clínicas. Si el paciente sufre una recurrencia, suspenda de manera definitiva el tratamiento con Alecensa. Interrumpa permanentemente el tratamiento con Alecensa si se manifiestan casos de bradicardia potencialmente fatales y si no se ha podido determinar que un medicamento concomitante es la causa de este diagnóstico (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Fotosensibilidad***

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de fotosensibilidad.

Se deberá aconsejarles que eviten la exposición solar prolongada mientras se encuentren en tratamiento con Alecensa y, por lo menos, durante 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio y recomendar el uso de protector solar. Se deberá indicar el uso de protector solar de amplio espectro contra las rayos ultravioletas A (UVA)/ultravioletas B (UVB) y bálsamo labial (FPS  $\geq 50$ ) para protegerse de posibles quemaduras solares (*véase Reacciones adversas*).

### ***Toxicidad embrionaria-fetal***

En virtud de los resultados obtenidos de estudios de animales y de su mecanismo de acción, Alecensa puede ocasionar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. La administración de alectinib en ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis produjo toxicidad embriofetal y aborto a dosis tóxicas para la madre, con exposiciones aproximadamente 2,7 veces superiores a las observadas en seres humanos con la dosis de 600 mg de alectinib dos veces por día. Se deberá advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la utilización de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Alecensa y durante una semana luego de la toma de la última dosis (*véase Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades*).

Se deberá recomendarles que informen a un profesional de la salud sobre cualquier embarazo confirmado o sospecha de embarazo.

Se deberá aconsejar a los pacientes masculinos con parejas de sexo femenino en edad fértil sobre el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Alecensa y durante los 3 meses posteriores a la última dosis.

### ***Intolerancia a la lactosa***

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, una deficiencia congénita de lactasa o una absorción deficiente de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

#### ***Anticonceptivos***

##### ***Mujeres***

El tratamiento con Alecensa en mujeres embarazadas puede provocar daño fetal. Se aconseja el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante la semana posterior a la última dosis de Alecensa para aquellas mujeres en etapa fértil (*véase Precauciones y advertencias*).

##### ***Hombres***

En virtud de los hallazgos de genotoxicidad, se recomienda que aquellos hombres cuya pareja se encuentre en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Alecensa y durante los 3 meses posteriores a la toma de la última dosis (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

##### ***Embarazo***

De acuerdo con los estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, el tratamiento con Alecensa en mujeres embarazadas puede provocar daño fetal (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). No hay información disponible sobre el uso de Alecensa en mujeres embarazadas.

La administración de alectinib a ratas y conejos preñados mediante sonda oral durante el período de organogénesis produjo toxicidad embriofetal y aborto a las dosis tóxicas para las madres con exposiciones aproximadamente 2,7 veces superiores a las observadas en seres humanos tratados con la dosis de 600 mg de alectinib dos veces por día (*véase Datos en animales*). Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado por antecedentes de defectos de nacimiento y aborto en embarazos reconocidos clínicamente es de 24% y de 15-20%, respectivamente.

#### *Datos en animales*

En un estudio preliminar embriofetal realizado en conejos, la administración de alectinib por sonda oral durante el período de organogénesis produjo el aborto o muerte embriofetal total a dosis de 27 mg/kg/día tóxicas para la madre (aproximadamente 2,9 veces el área bajo la curva ( $ABC_{0-24h, ss}$ ) en seres humanos tratados con la dosis de alectinib de 600 mg dos veces al día) en tres de los seis conejos preñados. Los tres conejos restantes en este grupo parieron unos pocos fetos vivos, los fetos o la placenta presentaron un peso más bajo y padecieron el síndrome de la arteria subclavia de trayecto retroesofágico. En un estudio preliminar de desarrollo embriofetal realizado en ratas, la administración de alectinib durante el período de organogénesis ocasionó la pérdida de la camada en todas las ratas preñadas a dosis de 27 mg/kg/día (aproximadamente 4,5 veces el  $ABC_{0-24h, ss}$  estimado en seres humanos tratados con la dosis de alectinib de 600 mg dos veces por día). Las dosis iguales o superiores a 9 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces el  $ABC_{0-24h, ss}$  estimado en seres humanos tratados con la dosis de alectinib de 600 mg dos veces por día) produjo toxicidad para la madre, así como toxicidad en el desarrollo del feto, incluso disminución del peso fetal, dilatación del uréter, cordón tímico, ventrículo pequeño y paredes delgadas del ventrículo, y disminución en el número de vértebras sacras y coccígeas.

#### *Lactancia*

No hay información disponible sobre la presencia de alectinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos que alectinib puede producir en el lactante o en la producción de leche. Dado que alectinib puede provocar reacciones adversas serias en lactantes, se aconseja no amamantar durante el tratamiento con Alecensa y por una semana luego de la última dosis.

#### **Interacciones**

##### ***Efectos de alectinib sobre otros medicamentos***

No se esperan efectos clínicamente relevantes en la exposición de midazolam (sustrato sensible de CYP3A) o repaglinida (sustrato sensible de CYP2C8) luego de la administración conjunta con Alecensa. Los estudios *in vitro* sugieren que alectinib y M4 no producen la inhibición de CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 2D6, pero sí inhiben P-gp y BCRP.

Alectinib no causó la inhibición del transporte *in vitro* de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2.

##### ***Efectos de otros medicamentos sobre alectinib***

No se han comprobado efectos clínicamente relevantes en la exposición de la combinación de alectinib más M4 en los estudios clínicos luego de la administración conjunta de Alecensa con un inhibidor potente de CYP3A (posaconazol), un inductor potente de CYP3A (rifampina) o un fármaco para la reducción de la acidez (esomeprazol).

## Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se explican más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad (véase *Precauciones y advertencias*)
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (véase *Precauciones y advertencias*)
- Bradicardia (véase *Precauciones y advertencias*)
- Mialgia severa y elevación de la creatina-fosfoquinasa (CPK) (véase *Precauciones y advertencias*)
- Toxicidad embriofetal (véase *Precauciones y advertencias*)

## Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en una gran cantidad de condiciones variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas de un determinado fármaco con las de otros medicamentos y puede que estas no coincidan con las tasas que se observan en la práctica.

La seguridad de Alecensa se evaluó en 253 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con quinasa de linfoma anaplásico (ALK) positiva que recibieron 600 mg de Alecensa por vía oral dos veces por día en dos estudios clínicos, el Estudio 1 y el Estudio 2. La mediana de duración de la exposición a Alecensa fue de 9,3 meses. Se expuso a 169 pacientes (67%) a Alecensa por más de 6 meses y a 100 (40%) por más de un año. Las características de la población fueron: mediana de edad de 53 años, edad inferior a 65 años (86%), mujeres (55%), caucásicos (74%), asiáticos (18%), con histología de adenocarcinoma CPCNP (96 %), nunca fumó o ex fumador (98%), ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncological Group Performance Status* - estado de desempeño del paciente del *Eastern Cooperative Oncological Group*) 0 o 1 (91%) y quimioterapia previa (78%).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas serias informadas más frecuentes fueron: embolia pulmonar (1,2%), disnea (1,2%) e hiperbilirrubinemia (1,2%). Se presentaron reacciones adversas fatales en el 2,8% de los pacientes, entre las cuales se encontraban: hemorragia (0,8%), perforación intestinal (0,4%), disnea (0,4%), embolia pulmonar (0,4%) y endocarditis (0,4%). Se suspendió Alecensa de manera permanente en el 6% de los pacientes debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión permanente de Alecensa fueron hiperbilirrubinemia (1,6%), e incremento en los niveles de ALAT (1,6%) y aumento en los niveles de ASAT (1,2%). En total, el 23% de los pacientes que comenzó el tratamiento en la dosis recomendada necesitó al menos una reducción de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera disminución de la dosis fue de 48 días. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la reducción o interrupción de la dosis fueron las elevaciones de la bilirrubina (6%), CPK (4,3%), ALAT (4,0%) y ASAT (2,8%) y vómitos (2,8%).

En la Tabla 5, encontrará un resumen de las reacciones adversas de los Estudios 1 y 2.



**Tabla 5.** Reacciones adversas en el  $\geq 10\%$  (todos los grados) o  $\geq 2\%$  (grado 3 - 4) de los pacientes de los Estudios 1 y 2.

Reacciones adversas	Alecensa, N=253	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Fatiga <sup>a</sup>	41	1,2
Constipación	34	0
Edema <sup>b</sup>	30	0,8
Mialgia <sup>c</sup>	29	1,2
Tos	19	0
Exantema <sup>d</sup>	18	0,4
Náuseas	18	0
Cefalea	17	0,8
Diarrea	16	1,2
Disnea	16	3,6 <sup>e</sup>
Dolor de espalda	12	0
Vómitos	12	0,4
Aumento de peso	11	0,4
Trastornos de la visión	10	0

<sup>\*</sup> Según CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* - Criterios de terminología común para eventos adversos), versión 4.0.

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral y edema periorbital.

<sup>c</sup> Incluye mialgia y dolor musculoesquelético.

<sup>d</sup> Incluye erupción, exantema maculopapular, dermatitis acneiforme, eritema, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción macular.

<sup>e</sup> Incluye un evento de grado 5.

<sup>f</sup> Incluye visión borrosa, flotadores vítreos, deterioro de la visión, disminución de la agudeza visual, astenopia y diplopía.

### **Información adicional sobre seguridad de la experiencia en estudios clínicos**

El 9,9 % de los pacientes tratados con Alecensa experimentó fotosensibilidad en los Estudios 1 y 2. Se les recomendó no exponerse al sol y usar protector solar de amplio espectro. La incidencia de fotosensibilidad de Grado 2 fue de 0,4 %. El resto de los eventos fue de Grado 1.

En la Tabla 6 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio para Alecensa en los Estudios 1 y 2.

**Tabla 6.** Anomalías en las pruebas de laboratorio que ocurrieron en >20 % de los pacientes en el Estudio 1 y 2.

Parámetros	Alectinib N= 250	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 - 4 (%)*
<b>Química</b>		
Aumento de ASAT	51	3,6
Aumento de la fosfatasa alcalina	47	1,2
Aumento de CPK <sup>a</sup>	43	4,6
Hiperbilirrubinemia	39	2,4
Hiperglucemia <sup>b</sup>	36	2,0
Aumento de ALAT	34	4,8
Hipocalcemia	32	0,4
Hipopotasemia	29	4,0
Aumento de creatinina <sup>c</sup>	28	0
Hipofosfatemia	21	2,8
Hiponatremia	20	2,0
<b>Hematología</b>		
Anemia	56	2,0
Linfopenia <sup>d</sup>	22	4,6

\* Según CTCAE, versión 4.0.

<sup>a</sup> n=218 para CPK (faltan los valores de referencia de 91 pacientes).

<sup>b</sup> n=152 para la glucosa en algunas (faltan los valores de referencia de 5 pacientes).

<sup>c</sup> Sólo pacientes con aumento de la creatinina en base a la definición de ULN.

<sup>d</sup> n=217 para los linfocitos (faltan los valores de referencia de 5 pacientes).

### **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 de eventos adversos asociados con el uso de Alecensa® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Sobredosificación**

No hay datos disponibles sobre sobredosis. No hay un antídoto específico para tratar la sobredosis con Alecensa. Alectinib y su metabolito activo principal M4 se unen en un 99 % a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es probable que una hemodiálisis resulte inútil para tratar una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648, 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 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.

#### ***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°:

**Elaborado para:** F. Hoffmann La Roche S.A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Excella GmbH & Co. KG  
Feucht, Alemania

**Acondicionado por:** Roche S.p.A.  
Segrate, Milán, 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

*Fecha de última revisión: Marzo 2017*

*NP + FDA + ANMAT C004/13 y 1°rcp + Shpe + O (T2016-0707) + 2°rcp*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM

CERTIFICADO **58462**

Expediente Nº: 1-0047-0000-007162-16-8

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALECENSA.

Nombre/s genérico/s: ALECTINIB

Nombre o razón social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I

Lugar/es elaborador/es: Excella GmbH Nürnberger Strasse 12. Feucht. Alemania.  
(Acondicionamiento primario y secundario del Producto Terminado) Roche S.p.A.  
Italia, Via Morelli 2, Segrate, Milán (20090).

País de Origen: ALEMANIA

País de procedencia: SUIZA

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS

Nombre comercial: ALECENSA.

A



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: L01XE36.

Indicación/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con quinasa de linfoma anaplásico (ALK) positiva que presentaron progresión o intolerancia al tratamiento con crizotinib. La presente indicación se basa en la tasa de respuesta tumoral y en la duración de la respuesta. La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios.

Concentración/es: ALECTINIB 150 mg (161.3 mg de Alectinib clorhidrato)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ALECTINIB 150 mg. (equivalente a 161.33 mg de alectinib clorhidrato).

Excipientes: 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 <0.10mg, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa) 61.63 mg y tinta de impresión 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%].

A



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister de aluminio laminado en frío sellado con una lamina de aluminio (ALU-ALU).

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 224 CAPSULAS DURAS

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 224 CAPSULAS DURAS

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Las cápsulas deben conservarse a temperatura inferior a 30°C. Almacenar en el envase original para proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con quinasa de linfoma anaplásico (ALK) positiva que presentaron progresión o intolerancia al tratamiento con crizotinib. La presente indicación se basa en la tasa de respuesta tumoral y en la duración de la respuesta. La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

El presente Certificado tendrá una validez de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-47-0000-007162-16-8

DISPOSICIÓN N° 9585

28 AGO 2017