CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ALECENSA® (Alectinib)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Caja por 4 estuches por 7 blísteres de ALAl con 8 cápsulas cada una.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	EXCELLA GMBH & Co. KG, Feucht, Alemania. Producto terminado DELPHARM MILANO, S.R.L., Milan, Italia. Empacador primario y secundario
Número de Registro Sanitario:	M-17-167-L01
Fecha de Inscripción:	30 de noviembre de 2017
Composición: Cada cápsula contiene : Alectinib 150,0 mg Fabricante (equivalente a 161,33 mg de clorhidrato de alectinib)	
Plazo de validez:	60 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) resecado

Alecensa en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor en pacientes adultos con CPNM positivo para ALK, con alto riesgo de recidiva (ver criterios de selección en sección Propiedades farmacodinámicas).

Tratamiento en CPNM avanzado

Alecensa en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, ALK positivo.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alectinib o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Ver “Advertencias especiales y precauciones de uso”.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

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

Hepatotoxicidad

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

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

Mialgia grave y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)

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

Se produjeron elevaciones de la CPK en los ensayos clínicos pivotales con Alecensa, incluyendo eventos de Grado 3 (ver sección Efectos indeseables). En los ensayos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) la mediana de tiempo hasta una elevación de CPK de Grado ≥ 3 fue de 15 días.

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

Bradicardia

Se puede producir bradicardia sintomática durante el tratamiento con Alecensa (ver sección Efectos indeseables). Se deben monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cuando esté clínicamente indicado. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática (ver sección Posología y modo de administración). Si los pacientes sufren bradicardia sintomática o acontecimientos potencialmente mortales se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causen bradicardia, así como los medicamentos antihipertensivos y el tratamiento con Alecensa se debe ajustar conforme a la Tabla 2 (ver secciones Posología y modo de administración e Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción: "sustratos de gp-P" y "sustratos de la BCRP").

Anemia hemolítica

Se ha notificado anemia hemolítica con Alecensa (ver sección Efectos indeseables). Si la concentración de hemoglobina es inferior a 10 g/dL y se sospecha de la presencia de anemia hemolítica, suspenda la administración de Alecensa e inicie las pruebas de laboratorio adecuadas. Si se confirma la anemia hemolítica, reanude el tratamiento con una dosis reducida cuando se resuelva como se describe en la Tabla 3 (ver sección Posología y modo de administración).

Perforación gastrointestinal

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

Fotosensibilidad

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

Mujeres en edad fértil

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

Intolerancia a la lactosa

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

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 48 mg de sodio por dosis diaria (1200 mg), equivalente al 2,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a Alecensa en 533 pacientes con CPNM avanzado o resecado ALK positivo. Estos pacientes fueron tratados con Alecensa, con la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día en los ensayos clínicos pivotales para el tratamiento adyuvante en CPNM resecado (BO40336, ALINA) o para el tratamiento de CPNM avanzado (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673). Ver sección Propiedades farmacodinámicas para más información sobre los participantes en los ensayos clínicos.

En BO40336 (ALINA; N=128) la mediana de duración de la exposición a Alecensa fue de 23,9 meses. En BO28984 (ALEX; N=152) la mediana de duración de la exposición a Alecensa fue de 28,1 meses. En los ensayos clínicos fase II (NP28761, NP28673; N=253) la

mediana de duración de la exposición a Alecensa fue de 11,2 meses.

Las reacciones adversas asociadas al medicamento (RAMs) más frecuentes (≥ 20%) fueron estreñimiento, mialgia, edema, anemia, erupción, incremento de bilirrubina, incremento de la ALT y de la AST.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAMs observadas en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Las RAMs enumeradas en la Tabla 1 se presentan de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por categoría de frecuencia, definidas mediante la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (de ≥1/1 000 a <1/100), raras (de ≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000). Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia y gravedad decreciente. Dentro del mismo grupo de frecuencia y gravedad, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. RAMs notificadas en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533)

Clasificación por órganos y sistemas RAMs (MedDRA)	**Alecensa** **N = 533**	
	Categoría de frecuencia (todos los grados)	**Categoría de frecuencia (grados 3-4)**
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia[1)]	Muy frecuente	Frecuente
Alteraciones del sistema nervioso		
Disgeusia[3)]	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos oculares		
Trastornos de la visión[4)]	Frecuente	-*
Trastornos cardíacos		
Bradicardia[5)]	Muy frecuente	-*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Poco frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Poco frecuente
Estomatitis[6)]	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares		

Clasificación por órganos y sistemas RAMs (MedDRA)	**Alecensa** **N = 533**	
	Categoría de frecuencia (todos los grados)	**Categoría de frecuencia (grados 3-4)**
Aumento de AST	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de ALT	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de bilirrubina[7)]	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina	Muy frecuente	Poco frecuente
Daño hepático inducido por el fármaco[8)]	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción[9)]	Muy frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia[10)]	Muy frecuente	Poco frecuente
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal aguda	Poco frecuente	Poco frecuente**
Aumento de la creatinina en sangre	Muy frecuente	Poco frecuente**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema[11)]	Muy frecuente	Poco frecuente
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastonos metabólicos y de la alimentación		
Hiperuricemia[12)]	Frecuente	-*

* No se han observado RAMs de Grado 3-4

**Incluye un acontecimiento de Grado 5 (observado en el CPNM avanzado)

1) incluye casos de anemia, disminución de la hemoglobina, anemia normocítica normocrómica.

2) incluye casos reportados en estudio BO40336 (N=128).

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

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

5) incluye casos de bradicardia y bradicardia sinusal.

6) incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca.

7) incluye casos de aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la

bilirrubina conjugada y aumento de la bilirrubina en sangre no conjugada.

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

[9)] incluye casos de erupción, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, eritema, erupción generalizada, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular, erupción exfoliativa, y erupción eritematosa.

[10)] incluye casos de mialgia, dolor musculoesquelético y artralgia.

[11)] incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbital, edema facial, edema localizado, hinchazón periférica, hinchazón facial, hinchazón labial, hinchazón de las articulaciones e hinchazón de los párpados.

[12)] incluye casos de hiperuricemia y aumentos del ácido úrico en sangre

Descripción de reacciones adversas del fármaco seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/ neumonitis

En los ensayos clínicos, se observaron casos de EPI/neumonitis en 1,3% de los pacientes tratados con Alecensa, el 0,4% de estos casos fueron Grado 3 y la suspensión de tratamiento por EPI/neumonitis se produjo en el 0,9% de estos pacientes. En el estudio clínico fase III BO28984, no se observó ningún caso de EPI/neumonitis de Grado 3 o 4 en los pacientes que recibieron Alecensa en comparación con un 2,0% de los pacientes que recibieron crizotinib. No se registró ningún caso mortal de EPI en ninguno de los ensayos clínicos. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de neumonitis (ver secciones Posología y modo de administración y Advertencias especiales y precauciones de uso).

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos, tres pacientes documentaron un daño hepático inducido por fármacos (incluyendo dos pacientes con el término notificado de daño hepático inducido por fármacos y un paciente que notificó una elevación de la AST y ALT de Grado 4 con daño hepático inducido por fármacos documentado mediante biopsia hepática). En los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos, se notificaron reacciones adversas de aumento de los niveles de AST y ALT (22,7% y 20,1% respectivamente). La mayoría de estos casos fueron de intensidad de Grado 1 y 2, y los casos de Grado ≥ 3 se notificaron en el 3,0% y 3,2% de los pacientes con incremento en los niveles de AST y ALT, respectivamente. En general, los casos se observaron durante los primeros 3 meses de tratamiento, fueron normalmente transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento con Alecensa (notificado en el 2,3% y 3,6% de los pacientes, respectivamente) o con la reducción de la dosis (1,7% y 1,5% respectivamente). En el 1,1% y el 1,3% de los pacientes, los aumentos de AST y ALT, respectivamente, provocaron la retirada del tratamiento con Alecensa. En el ensayo clínico fase III BO28984 se observaron elevaciones de ALT y AST de Grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes que recibieron Alecensa en comparación con el 16% y 11% de los pacientes que recibieron crizotinib.

En los ensayos clínicos, se notificaron reacciones adversas de aumento de bilirrubina en el 25,1% de los pacientes tratados con Alecensa. La mayoría de los casos fueron de intensidad de Grado 1 y 2; los casos de Grado ≥ 3 se notificaron en el 3,4% de los pacientes. En general, los casos se observaron durante los primeros 3 meses de tratamiento, fueron normalmente transitorios y la mayoría se resolvieron con modificaciones en la dosis. En el 7,7% de los pacientes, el aumento de bilirrubina provocó la modificación de la dosis y en el 1,5% de los pacientes provocó la retirada del tratamiento con Alecensa. En el estudio clínico fase III BO28984, se produjeron elevaciones de la bilirrubina de Grado 3 ó 4 en el 3,9% de los pacientes que recibieron Alecensa en comparación con ningún paciente de los que recibieron crizotinib.

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

Se debe monitorizar la función hepática de los pacientes, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total, como se indica en la sección Advertencias especiales y precauciones de uso, y deben ser controlados como se recomienda en la sección Posología y modo de administración.

Bradicardia

Se han notificado casos de bradicardia (11,1%) de Grado 1 o 2 en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. Ningún paciente tuvo un evento de gravedad de Grado ≥ 3. Hubo 102 de los 521 pacientes (19,6%) tratados con Alecensa para los que se disponía ECG seriados, tuvieron valores de frecuencia cardíaca inferiores a 50 pulsaciones por minuto (ppm) después de la administración de la dosis. En el ensayo clínico fase III BO28984 un 15% de los pacientes tratados con Alecensa tuvieron valores de frecuencia cardíaca inferiores a 50 ppm en comparación con el 21% de los pacientes tratados con crizotinib. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben ser controlados como se recomienda en las secciones Posología y modo de administración y Advertencias especiales y precauciones de uso. Ningún caso de bradicardia provocó la retirada del tratamiento con Alecensa.

Mialgia grave y elevación de CPK

Se han notificado casos de mialgia (34,9%), incluidos episodios de mialgia (24,0%), artralgia (16,1%), y dolor musculoesquelético (0,9%) en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2, y cinco pacientes (0,9%) tuvieron un episodio de Grado 3. En nueve pacientes (1,7%) fue necesario modificar la dosis del tratamiento con Alecensa a causa de estos efectos adversos; el tratamiento con Alecensa no se retiró debido a estos casos de mialgia. Se produjeron elevaciones de CPK en el 55,6% de 491 pacientes con datos de laboratorio de CPK disponibles en los ensayos clínicos con Alecensa. La incidencia de elevaciones de CPK de Grado ≥ 3 fue de 5,5%. En los ensayos clínicos la mediana de tiempo para elevaciones de CPK de Grado ≥ 3 fue de 15 días. Se realizaron modificaciones en la dosis en el 5,3% de los pacientes que tuvieron elevaciones de CPK; no se produjo la retirada del tratamiento con Alecensa debido a elevaciones de CPK. En el ensayo clínico BO28984 se notificó artralgia grave en un paciente (0,7%) en el brazo de alectinib y en dos pacientes (1,3%) en el brazo de crizotnib. Se notificaron elevaciones de CPK de Grado ≥ 3 en el 3,9% de los pacientes que recibieron Alecensa y en el 3,3% de los pacientes que recibieron crizotinib.

Anemia hemolítica

Se han observado casos de anemia hemolítica en el 3,1% de pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. Estos casos fueron Grado 1 o 2 (no graves) y no condujeron a la interrupción del tratamiento (ver secciones Posología y modo de administración y Advertencias especiales y precauciones de uso).

Efectos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales (GI) más frecuentes fueron estreñimiento (38,6%), náuseas (17,4%), diarrea (17,4%) y vómitos (12,0%). La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada; se notificaron eventos de Grado 3 de diarrea (0,9%), náuseas (0,4%), vómitos (0,2%) y estreñimiento (0,4%). Estos eventos no provocaron la retirada del tratamiento con Alecensa. En los ensayos clínicos la mediana de tiempo hasta la aparición de estreñimiento, náuseas, diarrea y/o vómitos fue de 21 días. Los acontecimientos disminuyeron su frecuencia después del primer mes de tratamiento. En el brazo del alectinib del ensayo clínico fase III BO28984, se notificaron acontecimientos de Grado 3 y 4 de náuseas, diarrea y estreñimiento, cada uno en un paciente (0,7%), mientras que en el brazo de crizotinib la incidencia de acontecimientos de Grado 3 y 4 de náuseas, diarrea y vómitos fue de 3,3%, 2,0% y 3,3%, respectivamente.

Posología y modo de administración:

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

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

Posología

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 1200 mg).

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

Duración del tratamiento

Tratamiento adyuvante con CPNM resecado

El tratamiento con Alecensa se debe mantener hasta la recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o durante 2 años de tratamiento.

Tratamiento en CPNM avanzado

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

Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis planificada de Alecensa, los pacientes podrán tomar esa dosis, a menos que la próxima dosis se deba tomar dentro de las 6 horas siguientes.

Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Si se producen vómitos tras la administración de una dosis de Alecensa, los pacientes deben tomar la dosis siguiente a la hora programada.

Ajustes de dosis

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

A continuación, se muestran en las Tablas 2 y 3 las recomendaciones para modificar la dosis.

Tabla 2. Esquema de reducción de dosis

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

Tabla 3. Recomendación de modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas (ver secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables)

Grado CTCAE	Tratamiento con Alecensa
EPI/ neumonitis de cualquier grado	Interrumpir inmediatamente y suspender de manera permanente el tratamiento con Alecensa si no se identifican otras posibles causas de EPI/neumonitis.
Elevación de ALT o AST de > 5 veces LSN con bilirrubina total ≤ 2 veces LSN	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta recuperación del estado basal o hasta ≤ 3 veces LSN, posteriormente reiniciar con dosis reducida (ver Tabla 2).
Elevación de ALT o AST de > 3 veces LSN con un aumento de la bilirrubina total > 2 veces el LSN, en ausencia de colestasis o hemólisis	Suspender permanentemente el tratamiento con Alecensa.
Bradicardia de Grado 2 o Grado 3 (sintomática, puede ser grave y clínicamente significativa, intervención médica indicada)	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta recuperación de bradicardia a Grado ≤ 1 (asintomática) o hasta una frecuencia cardíaca ≥60 ppm. Evaluar los medicamentos concomitantes con efecto conocido de bradicardia, así como los medicamentos antihipertensivos. Si se identifica el tratamiento con un medicamento concomitante que produce bradicardia y se suspende o se ajusta su dosis, se puede reiniciar el tratamiento con Alecensa con la dosis anterior, cuando el Grado de bradicardia sea ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm. Si no se identifica ningún medicamento concomitante que produce bradicardia o si estos medicamentos concomitantes no se suspenden ni se modifica su dosis, se puede reiniciar el tratamiento con Alecensa con dosis reducida (ver Tabla 1) cuando el Grado de bradicardia sea ≤1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm.
Bradicardia de Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)	Suspender permanentemente el tratamiento si no se identifica ningún medicamento concomitante con efecto conocido de bradicardia. Si se identifica el tratamiento con un medicamento concomitante que produce bradicardia, y se suspende o se ajusta su dosis, se puede reiniciar el tratamiento con Alecensa con dosis reducida (ver Tabla 1) cuando el Grado de bradicardia sea ≤ 1 (asintomática) o la frecuencia cardíaca ≥ 60 ppm, con monitorización frecuentes según esté clínicamente indicado. Suspender permanentemente el tratamiento en caso de recurrencia.

Elevación de CPK > 5 veces LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperación del estado basal o ≤ 2,5 veces LSN, reanudar posteriormente con la misma dosis.
Elevación de CPK > 10 veces LSN o una segunda elevación de CPK ≥ 5 veces LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperación del estado basal o ≤ 2,5 veces LSN, reanudar posteriormente con una dosis reducida como figura en la Tabla 1.
Anemia hemolítica con hemoglobina < 10 g/dL (Grado ≥ 2)	Suspender temporalmente hasta resolución, luego reanudar con una dosis reducida (ver Tabla 1).

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años*)*

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

Población pediátrica

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

Peso corporal extremo (> 130 kg)

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

Forma de administración

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros medicamentos en alectinib

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

Inductores de CYP3A

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

Inhibidores de CYP3A

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

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

Efecto de los transportadores en la disposición de alectinib

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

Efectos de alectinib en otros medicamentos

Sustratos del CYP

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

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

los sustratos del CYP3A coadministrados.

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

Sustratos de gp-P

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

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

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Alecensa. Las pacientes en edad fértil que estén siendo tratadas con Alecensa deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de Alecensa (ver secciones Advertencias especiales y precauciones de uso e Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Uso en pediatría:

Ver Posología y modo de administración,

Uso en geriatría:

Ver Posología y modo de administración,

Insuficiencia renal:

Ver Posología y modo de administración y Propiedades farmacocinéticas.

Insuficiencia hepática:

Ver Posología y modo de administración y Propiedades farmacocinéticas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Sobredosis:

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que presenten sobredosis e instaurar cuidados de soporte generales.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Alecensa

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01ED03

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01E: Inhibidor de la proteína tirosina-quinasa, L01ED: Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico.

Mecanismo de acción

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento adyuvante en CPNM ALK positivo

La eficacia de Alecensa en el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM ALK positivos tras una resección tumoral completa se determinó en un ensayo clínico fase III, mundial, aleatorizado, sin enmascaramiento (BO40336; ALINA). Los pacientes elegibles debían tener CPNM en Estadio IB (tumores ≥ 4 cm) – Estadio IIIA según el Sistema de Estadificación de la “Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer” (UICC/AJCC, por sus siglas en inglés), 7ª edición, con un tumor ALK positivo, identificado mediante una prueba de determinación de ALK con marcado CE realizada localmente, o realizada de forma centralizada mediante el ensayo de inmunohistoquímica (IHQ) anti ALK (D5F3) de Ventana.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con CPNM en estadio IB (tumores ≥ 4 cm) - IIIA según los criterios de estadificación de la 7. ª

edición de UICC/AJCC:

Tamaño del tumor ≥ 4 cm; o tumores de cualquier tamaño que estén acompañados de un estadio N1 o N2; o tumores que invaden las estructuras torácicas (invaden directamente pleura parietal, pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina); o tumores que afectan al bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina; o tumores asociados con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o tumores con nódulos separados en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario.

El estudio no incluyó pacientes con estadio N2 y tumores que también invadían mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

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

Cisplatino 75 mg/m^2 el día 1 más vinorelbina 25 mg/m^2 los días 1 y 8

Cisplatino 75 mg/m^2 el día 1 más gemcitabine 1250 mg /m^2 los días 1 y 8

Cisplatino 75 mg/m^2 el día 1 más pemetrexed 500 mg/m^2 el día 1

En caso de intolerancia a una pauta basada en cisplatino, se administró carboplatino en lugar de cisplatino en las combinaciones mencionadas anteriormente, a una dosis de 5 mg/mL/min de área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática libre de carboplatino frente al tiempo o de 6 mg/mL/min de AUC.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador. La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de aparición de cualquiera de los siguientes eventos: primera recidiva documentada de la enfermedad, nuevo CPNM primario, o la muerte por cualquier causa, lo que antes ocurriera. Las variables secundarias y exploratorias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y el tiempo transcurrido hasta la recidiva en el SNC o la muerte (SLE-SNC).

Se estudiaron un total de 257 pacientes: 130 fueron aleatorizados al brazo de Alecensa y 127 al de quimioterapia. En conjunto, la mediana de edad fue de 56 años (rango: 26 a 87 años), y el 24% tenían ≥ 65 años, el 52% eran mujeres, el 56% eran asiáticos, el 60% nunca habían fumado, el 53% tenían un ECOG EF de 0, el 10% de los pacientes tenían estadio IB, el 36% tenían estadio II y el 54% tenían estadio IIIA de la enfermedad.

ALINA demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLE en pacientes tratados con Alecensa en comparación con pacientes tratados con quimioterapia en las poblaciones de pacientes con estadio II-IIIA y con estadio IB (≥ 4 cm) - IIIA (ITT). Los datos de SG no eran maduros en el momento del análisis de la SLE, con un 2,3% de muertes notificadas. La mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia fue de 27,8 meses en el brazo de Alecensa y de 28,4 meses en el brazo de quimioterapia.

Los resultados de eficacia de SLE se resumen en la Tabla 4 y Figura 1.

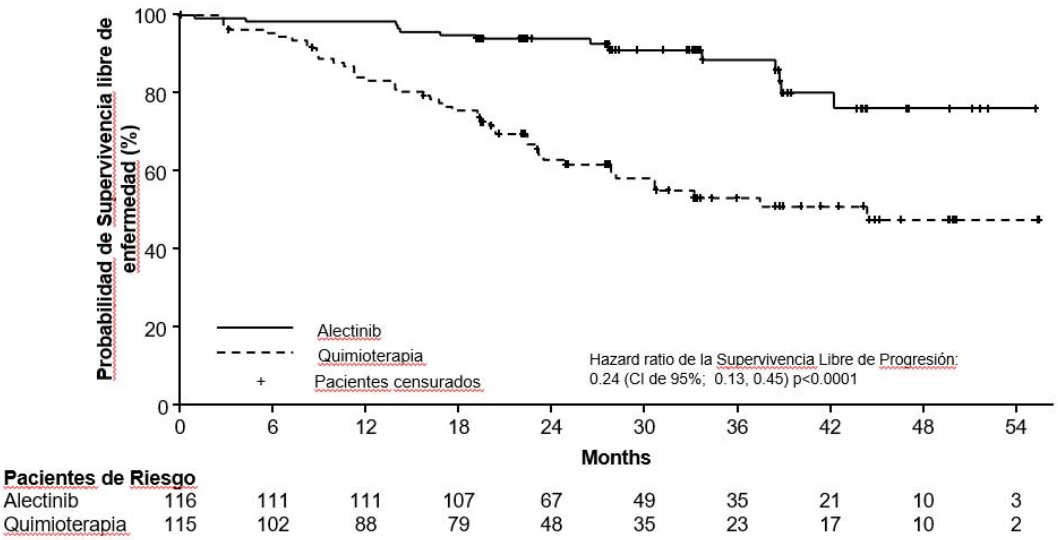
Tabla 4. Resultados de la SLE evaluados por investigador en ALINA

Variable de eficacia	Estadio II-IIIA		Población ITT	
	Alecensa N=116	**Quimioterapia N=115**	**Alecensa N=130**	**QuimioterapiaN=127**
Número de eventos de SLE (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Mediana de SLE, meses (IC de 95%)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8, NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28,5, NE)
HR estratificado (IC de 95%)*	0,24 (0,13, 0,45)		0,24 (0,13, 0,43)	
Valor p (log-rank)*	<0,0001		<0,0001	

SLE = Supervivencia libre de enfermedad; ITT = población por intención de tratar; IC = intervalo de confianza; NE = No estimable; HR = hazard ratio

*Estratificado por raza y estadio II-IIIA, estratificado por raza y estadio IB-IIIA

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de SLE evaluada por el investigador en la población ITT



Tratamiento en CPNM avanzado ALK positivo

Pacientes que no han sido previamente tratados

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

la proteína ALK mediante el ensayo de inmunohistoquímica anti-ALK (D5F3) de Ventana. En el ensayo clínico de fase III se incluyeron un total de 303 pacientes, 151 pacientes fueron aleatorizados al brazo de crizotinib y 152 pacientes fueron aleatorizados al brazo de Alecensa, recibiendo Alecensa por vía oral, a la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

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

El ensayo alcanzó su objetivo primario en el análisis principal, demostrando una mejora en la SLP estadísticamente significativa evaluada por el investigador. Los datos de eficacia se recogen en la Tabla 5 y la gráfica de Kaplan-Meier para la SLP evaluada por el investigador se muestra en la Figura 2.

Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio BO28984 (ALEX)

	Crizotinib **N=151**	**Alecensa** **N=152**
Mediana de tiempo de seguimiento (meses)	17,6 (rango 0,3 – 27,0)	18,6 (rango 0,5 – 29,0)
Variable primaria de eficacia SLP (INV)		
Número de pacientes con eventos n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediana (meses)	11,1	NE
[IC 95%]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR	0,47	
[IC 95%]	[0,34; 0,65]	
Valor p del test log-rank estratificado	p <0,0001	
Variables secundarias de eficacia SLP (CRI)*		
Número de pacientes con eventos n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediana (meses)	10,4	25,7

[IC 95%]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR [IC 95%] Valor p del test log-rank estratificado	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Tiempo hasta la progresión en el SNC (CRI)*, ** Número de pacientes con eventos n (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR por una causa específica [IC 95%] Valor p del test log-rank estratificado	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001	
Incidencia acumulada de progresión en el SNC a los 12 meses (CRI) [IC 95%]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
TRO (INV)*, *** Respondedores n (%) [IC 95%]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Supervivencia global* Número de pacientes con eventos n (%) Mediana (meses) [IC 95%]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [IC 95%]	0,76 [0,48; 1,20]	
Duración de la respuesta (INV) Mediana (meses) [IC 95 %]	N=114 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]
TRO-SNC en pacientes con metástasis del SNC medibles al inicio SNC respondedores n (%) [IC 95%] SNC-RC n (%)	N=22 11 (50,0%) [28,2; 71,8] 1 (5%)	N=21 17 (81,0%) [58,1; 94,6] 8 (38%)

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

* Las variables secundarias principales forman parte del análisis jerárquico

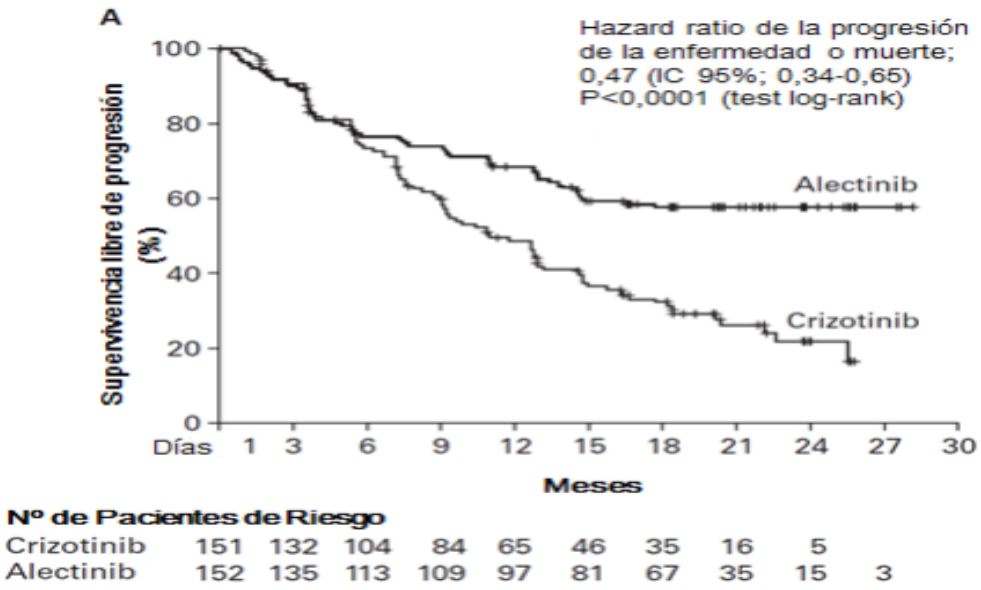
** Comprende análisis de riesgos de la progresión en el SNC, la progresión sistémica y la muerte como eventos que acontecen

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

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

El beneficio de la SLP fue consistente para los pacientes con metástasis del SNC al inicio del estudio (HR = 0,40; IC 95%: 0,25-0,64; mediana SLP para Alecensa = NE, IC 95%: 9,2-NE; mediana SLP para crizotinib= 7,4 meses, IC 95%: 6,6-9,6) y sin metástasis del SNC al inicio del estudio (HR = 0,51; IC 95%: 0,33-0,80; mediana SLP para Alecensa = NE, IC 95%: NE, NE, mediana SLP para crizotinib = 14,8 meses, IC 95%: 10,8-20,3), lo que indica un beneficio de Alecensa sobre crizotinib en ambos subgrupos.

Figura 2. Gráfica de Kaplan Meier SLP evaluada por el investigador en el estudio BO28984 (ALEX)



Pacientes previamente tratados con crizotinib

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

NP28673

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

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

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

Estudio NP28761

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

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

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

Los principales resultados de eficacia de los estudios NP28673 y NP28761 están resumidos en la Tabla 6. Un resumen del análisis combinado de los resultados a nivel de SNC se presenta en la Tabla 7.

Tabla 6. Resultados de eficacia de los estudios NP28673 y NP28761

	NP28673 **Alecensa 600 mg dos veces al día**	**NP28761** **Alecensa 600 mg dos veces al día**
Mediana de tiempo de seguimiento (meses)	21 (rango 1 – 30)	17 (rango 1 – 29)
Variables primarias de eficacia		
TRO (CRI) en población con respuesta evaluable	N = 122 [a]	N = 67 [b]
Nº de respondedores (%)	62 (50,8%)	35 (52,2%)
[IC 95%]	[41,6%, 60,0%]	[39,7%, 64,6%]
TRO (CRI) en pacientes pretratados con quimioterapia	N = 96	
Nº de respondedores (%)	43 (44,8%)	
[IC 95%]	[34,6%, 55,3%]	
Variables secundarias de eficacia		
DR (CRI)	N = 62	N = 35
Número de pacientes con eventos (%)	36 (58,1%)	20 (57,1%)

Mediana (meses)	15,2	14,9
[IC 95%]	[11,2, 24,9]	[6,9, NE]
SLP (CRI)	N = 138	N = 87
Número de pacientes con eventos (%)	98 (71,0%)	58 (66,7%)
Mediana de duración (meses)	8,9	8,2
[IC 95%]	[5,6, 12,8]	[6,3, 12,6]

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

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

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

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

Tabla 7. Resumen del análisis combinado de las variables a nivel de SNC de los estudios NP28673 y NP28761

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

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; CRI = comité de revisión independiente;

TRO = tasa de respuesta objetiva, NE = no estimable

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los parámetros farmacocinéticos de alectinib y su principal metabolito activo (M4) se han caracterizado en pacientes con CPNM ALK positivo y en sujetos sanos. Basándose en el

análisis farmacocinético poblacional, la media geométrica (coeficiente de variación en %) de Cmax, Cmin y AUC0-12hr en estado estacionario para alectinib fue de aproximadamente 665 ng/mL (44,3%), 572 ng/mL (47,8%) y 7.430 ng*h/mL (45,7%), respectivamente. La media geométrica de Cmax, Cmin y AUC0-12hr en estado estacionario para M4 fue de aproximadamente 246 ng/mL (45,4%), 222 ng/mL (46,6%) y 2.810 ng*h/mL (45,9%), respectivamente.

Absorción

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

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

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

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

Distribución

Alectinib y su principal metabolito M4 presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas humanas (> 99%), independientemente de la concentración de la sustancia activa. Los índices de concentración media de sangre a plasma en humanos de alectinib y M4 *in vitro* son 2,64 y 2,50 respectivamente, en concentraciones clínicamente relevantes.

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

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

Biotransformación

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

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

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

Eliminación

Tras la administración por vía oral de una única dosis de alectinib marcada con C14 a sujetos sanos, la mayor parte de la radioactividad se excretó en las heces (recuperación

media del 97,8%), con una excreción mínima en la orina (recuperación media de 0,46%). En las heces se excretó un 84% y un 5,8% de la dosis como alectinib o M4 inalterados, respectivamente.

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

Perfil farmacocinético en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

Efectos de la edad, peso, raza y sexo

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

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

Mutagenicidad

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

Deterioro de la fertilidad

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

Teratogenicidad

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

Otros

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

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

Se observó una morfología eritrocitaria anormal con exposiciones iguales o superiores al 10 - 60% de la exposición humana mediante AUC con la dosis recomendada. Se observó una ampliación de la zona proliferativa en la mucosa gastrointestinal (GI) de ambas especies con exposiciones iguales o superiores a 20 - 120% de la exposición AUC en humanos con la dosis recomendada. Se observó un aumento de la fosfatasa alcalina hepática (FAH) y de la bilirrubina directa, además de una vacuolización/degeneración/necrosis del epitelio del conducto biliar y una ampliación/necrosis focal de los hepatocitos en ratas y/o monos con exposiciones iguales o superiores a 20 - 30% de la exposición AUC en humanos con la dosis recomendada.

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Precauciones especiales de conservación

Blísters:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Precauciones especiales de eliminación

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2025 .