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 AL/AL con 8 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante, país:	1- EXCELLA GMBH, Feucht, Alemania. (Producto terminado) 2- ROCHE S.P.A., Milán, 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 (eq. a 161,33 mg de clorhidrato de alectinib)	150,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Alecensa está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK-positivo) y localmente avanzado o metastásico.

Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM, ALK-positivo, localmente avanzado o metastásico, que hayan presentado progresión con crizotinib o que no toleren este fármaco.

Contraindicaciones:

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

Este medicamento contiene 48 mg (2,1 mmol) 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, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

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

Hepatotoxicidad

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

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

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

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

Se registraron elevaciones de la CPK en ensayos fundamentales con Alecensa, incluidos eventos de grado 3. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado 3 de la CPK fue de 14 días en los ensayos fundamentales de fase II (NP28761, NP28673). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado 3 de la CPK fue de 27,5 días en el ensayo clínico fundamental de fase III (BO28984) (v. *2.6.1.* Reacciones adversas).

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

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática al administrar Alecensa (v. Reacciones adversas). Se deben vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial según esté indicado desde el punto de vista clínico. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia

asintomática (v. Posología y forma de administración). Si el paciente sufre bradicardia sintomática o eventos potencialmente mortales, se deben evaluar los medicamentos conocidos por causar bradicardia que se estén administrando concomitantemente, así como los antihipertensivos y el tratamiento con Alecensa se ajustará tal como se describe en la tabla 2 (v. Posología y forma de administración y 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción - Sustratos de la GPP y la BCRP).

Fotosensibilidad

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

Toxicidad embriofetal

Alecensa puede causar daño fetal si se administra a una embarazada. El alectinib provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas y conejas preñadas. Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas o las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa (v. Uso en poblaciones especiales).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

En el programa de desarrollo clínico de Alecensa en su conjunto, se calcula que han recibido Alecensa un total de 928 pacientes y que 203 pacientes han recibido Alecensa en condiciones de enmascaramiento. La seguridad de Alecensa se ha evaluado en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673) en 253 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados con la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 11 meses (intervalo: 0-35 meses). La seguridad de Alecensa también se evaluó en 152 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados con una dosis de 600 mg dos veces al día en el ensayo clínico de fase III BO28984. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 17,9 meses.

Las reacciones adversas a la medicación más frecuentes (≥20 %) fueron el estreñimiento (36 %), el edema (34 % incluido el edema periférico, generalizado, palpebral y periorbitario), la mialgia (31 %, incluida la mialgia y el dolor musculoesquelético), las náuseas (22 %), la bilirrubina elevada (21 %, incluidas la bilirrubina elevada en sangre, la hiperbilirrubinemia y la bilirrubina conjugada elevada), la anemia (20 %, incluidas la anemia y la hemoglobina disminuida), y el exantema (20 %, incluidos el exantema, el exantema maculopapuloso, la dermatitis acneiforme, el eritema, el exantema generalizado, el exantema papuloso, el exantema prurítico y el exantema maculoso).

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos NP28761 y NP28673 y en el ensayo clínico de fase III BO28984. Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos se enumeran según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa a la medicación se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000).

Tabla 3 - Reacciones adversas a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673) y en el ensayo clínico de fase III BO28984

Reacciones adversas (MedDRA)	**Alecensa** ***N* = 253 (NP28761, NP28673)/*N* = 152 (BO28984)**		
Clase de órganos y sistemas	**Todos los grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Categoría de frecuencia (todos los grados)**
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	36	0	Muy frecuente
Náuseas	22	0,7[#]	Muy frecuente
Diarrea	18	1,2	Muy frecuente
Vómitos	13	0,4	Muy frecuente
Estomatitis[#1]	3,3[#]	0[#]	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema[2]	34	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias[3]	31	1,2	Muy frecuente
Creatina-quinasa en sangre elevada	13	3,6	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema[4]	20	0,7[#]	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	12	0,7[#]	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia[#5]	3,3[#]	0,7[#]	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Bilirrubina elevada[6]	21[#]	3,3[#]	Muy frecuente
AST elevada	16	5,3[#]	Muy frecuente
ALT elevada	15[#]	4,6[#]	Muy frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos[7]	0,8	0,8	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia[8]	20[#]	4,6[#]	Muy frecuente
Trastornos oculares			

Trastornos visuales[9]	12	0	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia[10]	11[#]	0	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Peso aumentado[#]	9,9[#]	0,7[#]	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	7,9[#]	1,3[#*]	Frecuente
Lesión renal aguda[#]	2,6[#]	2,6[#*]	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	1,3[#]	0,4	Frecuente

[*] Incluye un evento de grado 5.

[#] Evento o tasa notificados en el ensayo BO28984; *N* = 152 pacientes tratados con Alecensa; resto de eventos o tasas notificados en los ensayos NP28761 y NP28673; *N* = 253 pacientes tratados con Alecensa.

[1] Incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca.

[2] Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral y edema periorbitario.

[3] Incluye casos de mialgias y dolor osteomuscular.

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

[5] Incluye casos de disgeusia e hipogeusia.

[6] Incluye casos de bilirrubina elevada en sangre, hiperbilirrubinemia y bilirrubina conjugada elevada.

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

[8] Incluye casos de anemia y hemoglobina disminuida.

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

[10] Incluye casos de bradicardia y de bradicardia sinusal.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a la medicación:

En general, el perfil de seguridad de Alecensa fue coherente entre el ensayo clínico de fase III (BO28984) y los ensayos fundamentales de fase II (NP28761, NP28673); sin embargo, a continuación se describen diferencias importantes observadas entre los estudios.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han dado casos graves de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en pacientes tratados con Alecensa. En los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673), 1 de 253 pacientes tratados con Alecensa (0,4 %) presentó un evento de

enfermedad pulmonar intersticial que fue de grado 3 e implicó la retirada del tratamiento con Alecensa. En ningún ensayo clínico se registraron casos mortales de enfermedad pulmonar intersticial.

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673), dos pacientes con elevaciones de la AST o la ALT de grado 3-4 presentaban una lesión hepática inducida por fármacos confirmada mediante biopsia hepática. Las concentraciones elevadas de AST y ALT se registraron como reacciones adversas en el 16 % y 14 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673). La intensidad de la mayoría de estos eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥3 se registraron en el 2,8 % y 3,2 % de los pacientes, respectivamente. Los eventos ocurrieron generalmente en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 1,2 % y 3,2 % de los pacientes, respectivamente) o reducir la dosis (1,6 % y 0,8 %, respectivamente). En el 1,2 % y 1,6 % de los pacientes, las elevaciones de la AST y la ALT, respectivamente, dieron lugar a la retirada del tratamiento con Alecensa.

La elevación de la bilirrubina se registró como reacción adversa en el 17 % de los pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673). La intensidad de la mayoría de los eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado 3 se registraron en el 3,2 % de los pacientes. Por lo general, los eventos ocurrieron en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 4,7 % de los pacientes) o reducir la dosis (2,8 %). En 4 pacientes (1,6 %), la elevación de la bilirrubina implicó la retirada del tratamiento con Alecensa.

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

Bradicardia

Se han referido casos de bradicardia (7,9 %) en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673); la intensidad de todos los casos fue de grado 1 o 2. En 44 de 221 pacientes (20 %) tratados con Alecensa la frecuencia cardíaca después de administrar la dosis fue inferior a 50 lpm.

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

Se han notificado casos de mialgia (31 %), que incluían eventos de mialgia (25 %) y de dolor osteomuscular (7,5 %), en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673). La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y 3 pacientes (1,2 %) presentaron un evento de grado 3. Sólo en 2 pacientes (0,8 %) fue preciso modificar la dosis debido a estos eventos. Se registraron elevaciones de la CPK en el 46 % de los 219 pacientes de los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673) con Alecensa que contaban con datos analíticos de la CPK. La incidencia de elevaciones de grado 3 de la concentración de CPK fue del 5,0 %. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado 3 de la CPK fue de 14 días en los ensayos fundamentales de fase II (NP28761, NP28673). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de la CPK de grado 3 fue de 27,5 días en el ensayo fundamental de fase III (BO28984). Fue necesario modificar la dosis debido a la elevación de la CPK en el 4,0 % de los pacientes.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra los cambios surgidos durante el tratamiento en las alteraciones analíticas en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos de fase II (NP28761 y

NP28673) y en el ensayo de fase III BO28984.

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

Parámetro	**Alectinib** ***N* = 250*/*N* = 152#**	
	Todos los grados (%)	**Grado 3-4 (%)°**
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada**	38#	3,4#
AST elevada	53*	6,2#
ALT elevada	40#	6,1#
Creatina-quinasa en sangre elevada	46*	5,0*
Bilirrubina elevada en sangre	53#	5,5#
Análisis hematológico		
Hemoglobina reducida	62#	6,8#

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

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

* Tasa notificada en los estudios NP28761 y NP28673, *N* = 219 en el caso de la creatina-quinasa.

** Sólo pacientes con aumento de la creatinina según la definición del LSN (clasificación según los CTCAE).

Tasa notificada en el ensayo BO28984. Se excluyó de los análisis a los pacientes que no contaban con evaluaciones caso de la creatinina en sangre *N* = 147, la ALT y la hemoglobina; *N* = 145 en lo que respecta a la AST y *N* = 146 en el caso de la bilirrubina en sangre.

° No se notificó ninguna alteración analítica de grado 5.

Experiencia post-comercialización

En el periodo de poscomercialización de Alecensa se notificó la elevación de la fosfatasa alcalina como reacción adversa a la medicación. Se han notificado casos de fosfatasa alcalina elevada en ensayos clínicos con Alecensa (7,5 % en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II [NP28761, NP28673]).

Posología y modo de administración:

Indicaciones generales

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

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

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

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

Duración del tratamiento

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

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

Modificación de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg 2 veces al día según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg 2 v/d.

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

Tabla 1 - Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	**Nivel de dosis**
Dosis	600 mg 2 v/d
Primera reducción de la dosis	450 mg 2 v/d
Segunda reducción de la dosis	300 mg 2 v/d

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

Grado	**Tratamiento con Alecensa**
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (todos los grados)	Se interrumpirá de inmediato y se retirará permanentemente si no se han identificado otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Elevación de la concentración de ALT) o AST de grado ≥3 (>5 veces por encima del LSN) con una bilirrubina total ≤2 veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o un grado ≤1 (≤3 veces por encima del LSN); luego se reanuda con una dosis reducida (v. tabla 1).
Elevación de la concentración de ALT o AST de grado ≥2 (> 3 veces por encima del LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Alecensa.
Bradicardia[a] de grado 2 o de grado 3 (sintomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente hasta alcanzar una bradicardia de grado ≤1 (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea ≥60 lpm. Se evaluarán los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensivos. Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con la dosis previa, una vez que se haya alcanzado una bradicardia de grado ≤1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥60 lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥60 lpm.
Bradicardia[a] de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanudará el tratamiento con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥60 lpm, vigilando

	frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente en caso de recidiva.
Aumento de la concentración de CPK>5 veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores ≤2,5 veces por encima del LSN; luego se reanudará con la misma dosis.
Aumento de la concentración de CPK >10 veces por encima del LSN o segunda ocasión de un aumento de la CPK >5 veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores ≤2,5 veces por encima del LSN; luego se reanudará con una dosis reducida, tal como se indica en la tabla 1.

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

[a] Frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (lpm)

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Alecensa en pacientes ≥65 años. No se dispone de datos en pacientes mayores de 80 años de edad.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos del alectinib en otros fármacos

Sustratos del CYP

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

Los resultados de un estudio clínico de interacciones farmacológicas en pacientes con CPNM ALK-positivo demuestran que dosis múltiples de alectinib no influyen en la exposición

al midazolam (un sustrato sensible de CYP3A). Así pues, no es preciso ajustar la dosis si se coadministran sustratos del CYP3A.

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

Sustratos de la GPP y la BCRP

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

Efectos de otros fármacos en el alectinib

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

Inductores del CYP3A

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

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de posaconazol (un inhibidor potente del CYP3A) de 400 mg 2 v/d junto con una dosis oral única de 300 mg de alectinib tuvo escaso efecto en la exposición combinada al alectinib y a M4 (razón de las medias geométricas con y sin posaconazol [IC 90 %]: $C_{máx}$: 0,93 [0,81-1,08], ABC_{inf}: 1,36 [1,24-1,49]). Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se coadministre Alecensa con inhibidores del CYP3A.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

Aunque la hidrosolubilidad del alectinib *in vitro* depende del pH, un estudio clínico de interacciones farmacológicas específico en el que se administró un inhibidor de la bomba de protones, esomeprazol, en dosis de 40 mg 1 v/d, no evidenció efectos clínicamente relevantes en la exposición combinada al alectinib y a M4. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Alecensa se coadministre con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H_2 o antiácidos).

Efecto de los transportadores en la disposición del alectinib

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Anticoncepción

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

Embarazo

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

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

Datos obtenidos en animales

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

Parto

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

Lactancia

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

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

V. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia renal

V. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

V. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Sobredosis:

No existe experiencia con sobredosis en los ensayos clínicos NP28761, NP28673 y BO28984. Se vigilará estrechamente a los pacientes que sufran una sobredosis y se instaurará tratamiento de apoyo. No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis de Alecensa.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XE36 Inhibidores directos de la protein-quinasa

Mecanismo de acción

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

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

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

Ensayos clínicos / Eficacia

Cáncer pulmonar no microcítico ALK-positivo

Pacientes sin tratamiento previo

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

En el ensayo de fase III se incluyó a un total de 303 pacientes: 151 fueron asignados aleatoriamente al grupo del crizotinib y 152 al grupo de Alecensa; estos recibieron Alecensa por vía oral, a la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d.

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

El ensayo satisfizo el criterio principal de valoración en el análisis primario. Los datos sobre la eficacia se resumen en la tabla 5 y las curvas de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador y del CEI se muestran en las figuras 1 y 2.

Tabla 5 - Resumen de los resultados relativos a la eficacia del estudio BO28984

	Crizotinib ***N* = 151**	**Alecensa** ***N* = 152**
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	17,6 (intervalo: 0,3-27,0)	18,6 (intervalo: 0,5-29,0)
Parámetro principal de valoración de la eficacia		
SLP (INV) Número de pacientes con el evento, *n* (%) Mediana (meses) [IC 95 %]	102 (68 %) 11,1 [9,1, 13,1]	62 (41 %) NE [17,7, NE]
HR [IC 95 %] Valor de *p* (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	0,47 [0,34, 0,65] *p* <0,0001	
Parámetros secundarios de valoración de la eficacia		
SLP (CEI)* Número de pacientes con el evento, *n* (%) Mediana (meses) [IC 95 %]	92 (61 %) 10,4 [7,7, 14,6]	63 (41 %) 25,7 [19,9, NE]
HR [IC 95 %] Valor de *p* (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	0,50 [0,36, 0,70] *p* <0,0001	
Tiempo transcurrido hasta la progresión en el SNC (CEI)* (sin EP sistémica anterior**) Número de pacientes con el evento, *n* (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
HR específica de la causa [IC 95 %] Valor de *p* (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	0,16 [0,10, 0,28] *p* <0,0001	

Incidencia de progresión en el SNC acumulada a los 12 meses (CEI) % (IC 95 %)	41,4 % [33,2, 49,4]	9,4 % [5,4, 14,7]
TRO (INV)*, *** Pacientes con respuesta, *n* (%) [IC 95 %]	 114 (75,5 %) [67,8, 82,1]	 126 (82,9 %) [76,0, 88,5]
Sobrevida global* Número de pacientes con el evento, *n* (%)* Mediana (meses) [IC 95 %]	 40 (27 %) NE [NE, NE]	 35 (23 %) NE [NE, NE]
HR [IC 95 %]	0,76 [0,48, 1,20]	
Duración de la respuesta (INV) Mediana (meses) IC 95 %	*N* = 114 11,1 [7,9, 13,0]	*N* = 126 NE [NE, NE]
TRO-SNC en pacientes con metástasis mensurables en el SNC al inicio del estudio Pacientes con respuesta en el SNC, *n* (%) [IC 95 %] RC-CNS, *n* (%) DR-SNC, mediana (meses) IC 95 %	*N* = 22 11 (50,0 %) [28,2, 71,8] 1 (5 %) 5,5 [2,1, 17,3]	*N* = 21 17 (81,0 %) [58,1, 94,6] 8 (38 %) 17,3 [14,8, NE]
TRO-SNC en pacientes con metástasis en el SNC mensurables y no mensurables al inicio del estudio (CEI) Pacientes con respuesta en el SNC, *n* (%) [IC 95 %] RC-CNS, *n* (%) DR-SNC, mediana (meses) IC 95 %	*N* = 58 15 (25,9 %) [15,3 %, 39,0 %] 5 (9 %) 3,7	*N* = 64 38 (59,4 %) [46,4 %, 71,5 %] 29 (45 %) NE

	[3,2, 6,8]	[17,3, NE]

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

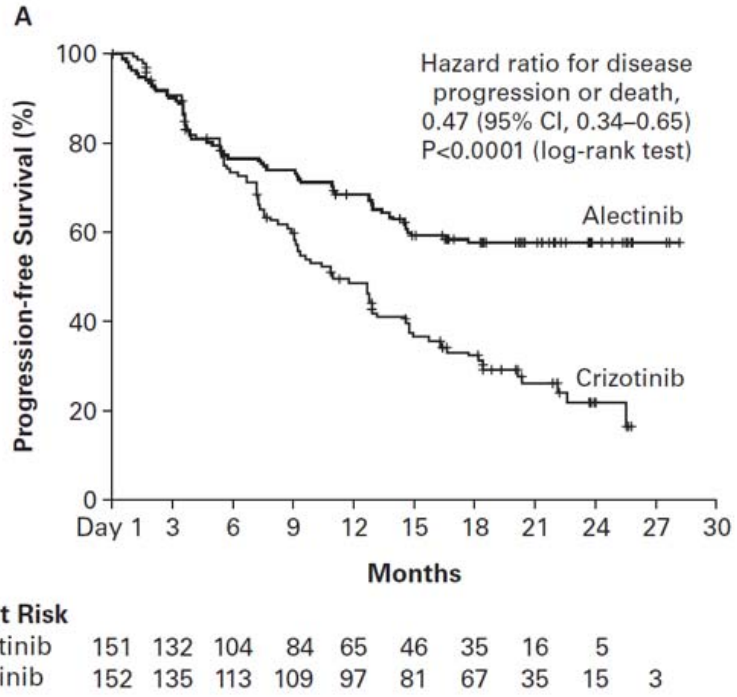
** Análisis de riesgos en competencia de la progresión en el SNC, la progresión sistémica y la muerte como eventos en competencia.

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

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

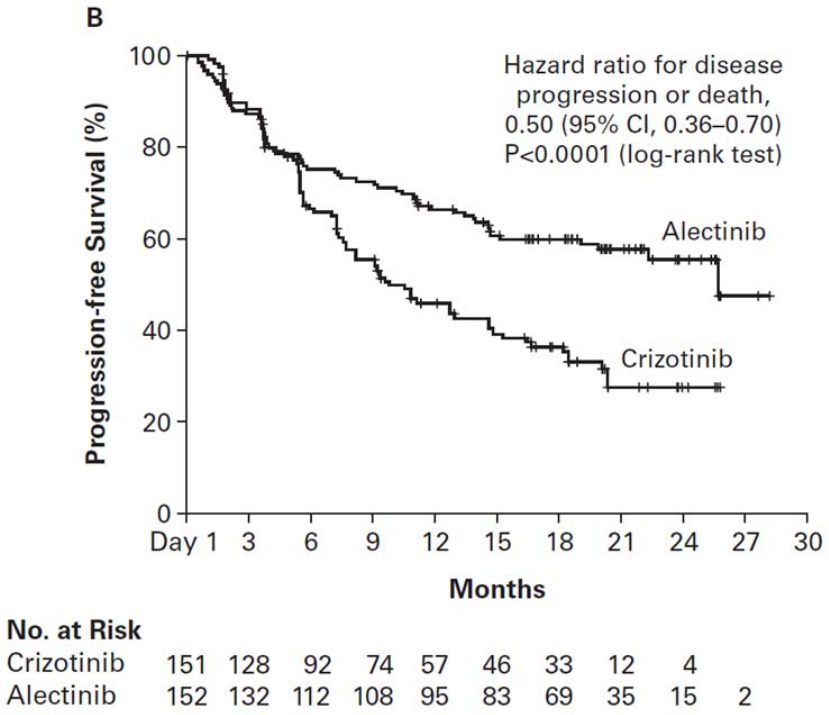
La magnitud del beneficio en cuanto a la SLP fue uniforme en los pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio (HR: 0,40, IC 95 %: 0,25, 0,64; mediana de la SLP con Alecensa: NE, IC 95 %: 9,2, NE; mediana de la SLP con el crizotinib: 7,4 meses, IC 95 %: 6,6, 9,6) y sin metástasis en el SNC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

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador en el ensayo BO28984



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

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del CEI en el ensayo BO28984



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

Pacientes tratados previamente con crizotinib

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

El estudio NP28761 fue un estudio de fase I/II multicéntrico, con un solo grupo, que se realizó en pacientes con CPNM ALK-positivo avanzado que habían sufrido previamente una progresión bajo tratamiento con crizotinib. Además del crizotinib, los pacientes podían haber recibido previamente quimioterapia. Un total de 87 pacientes fueron incluidos en la parte de fase II del estudio y recibieron Alecensa por vía oral, a la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d.

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

Las características demográficas eran las de una población de pacientes con CPNM ALK-positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron las siguientes: el 84 % eran de raza blanca, el 8 % asiáticos y el 55 % mujeres; la mediana de la

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

Tabla 6 - Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio NP28761

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

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

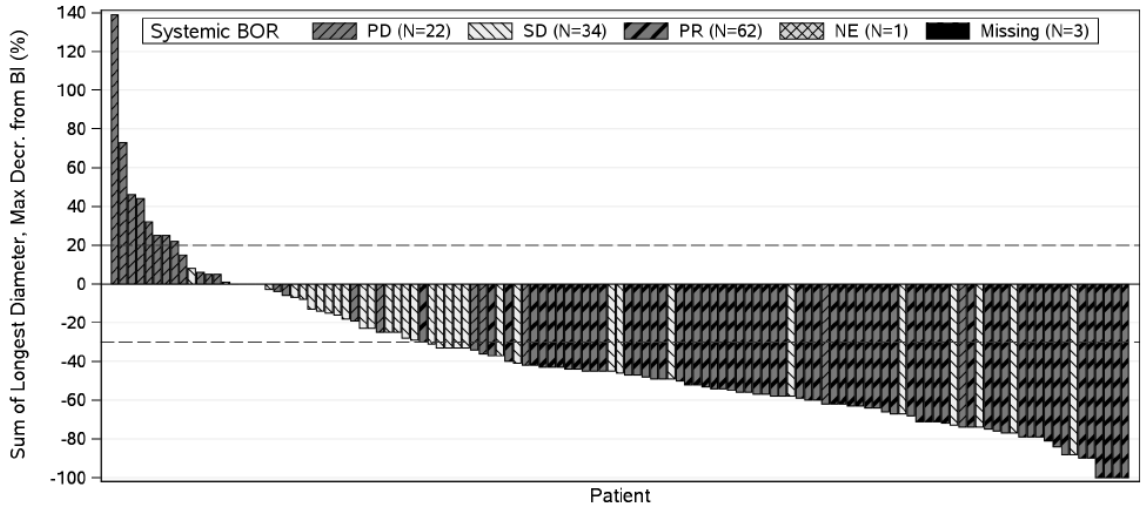
[a] Veinte (20) pacientes no tenían una enfermedad mensurable al inicio del estudio, según el CEI, y no fueron incluidos en la población evaluable en cuanto a la respuesta según el CEI.

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

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

Tal como se muestra en el gráfico en cascada de la figura 3, la mayoría de los pacientes presentaron una disminución del tamaño tumoral de sus lesiones diana definidas, según la evaluación del CEI realizada conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Figura 3. Gráfico en cascada del mejor cambio de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana desde el inicio del estudio sombreado según la mejor respuesta global (CEI) en el estudio NP28761



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

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

Calidad de vida

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

El estudio NP28673 fue un estudio de fase I/II multicéntrico, internacional, con un solo grupo, realizado en pacientes con CPNM ALK-positivo avanzado que previamente habían presentado una progresión bajo tratamiento con crizotinib. Además del crizotinib, los pacientes podían haber recibido previamente quimioterapia. En la parte de fase II del estudio

se incluyó a 138 pacientes, que recibieron Alecensa por vía oral en la dosis recomendada de 600 mg 2 v/d.

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

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

Tabla 7 - Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio NP28673

	NP28673 **Alecensa 600 mg** **2 veces/día** ***N* = 138**
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	21 (intervalo: 1-30)
Parámetros principales de valoración de la eficacia	
TRO (CEI) en la población ER Pacientes con respuesta *N* (%) [IC 95 %]	*N* = 122[a] 62 (50,8 %) [41,6 %, 60,0 %]
TRO (CEI) en pacientes tratados previamente con quimioterapia Pacientes con respuesta *N* (%) [IC 95 %]	*N* = 96 43 (44,8 %) [34,6 %, 55,3 %]
Parámetros secundarios de valoración de la eficacia	
DR (CEI) Número de pacientes con eventos *N* (%) Mediana (meses) [IC 95 %]	*N* = 62 36 (58,1 %) 15,2 [11,2, 24,9]
SLP (CEI) Número de pacientes con eventos *N* (%) Mediana de la duración (meses) [IC 95 %]	*N* = 138 98 (71,0 %) 8,9 [5,6, 12,8]
Parámetro exploratorio de valoración de la eficacia	
TCE (CEI) en la población ER[b] RC + RP + EE[c] [IC 95 %]	*N* = 122[a] 96 (78,7 %) [70,4 %, 85,6 %]

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

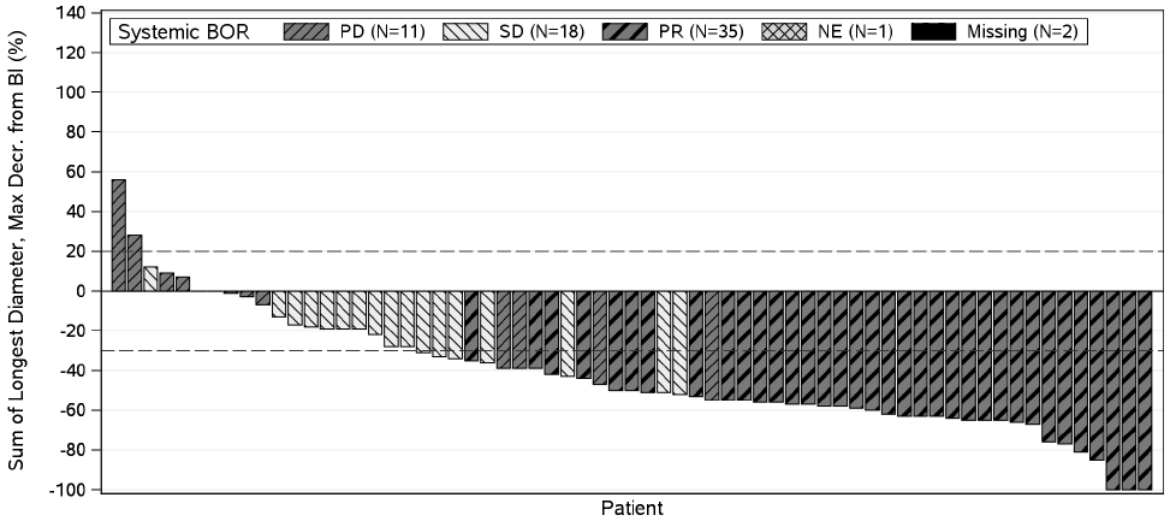
[a] Dieciséis (16) pacientes no tenían una enfermedad mensurable al inicio del estudio, según el CEI, y no fueron incluidos en la población evaluable en cuanto a la respuesta según el CEI.

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

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

Tal como se muestra en el gráfico en cascada de la figura 4, la mayoría de los pacientes presentaron una disminución del tamaño tumoral de sus lesiones diana definidas, según la evaluación del CEI realizada conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

Figura 4. Gráfico en cascada del mejor cambio de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana desde el inicio del estudio sombreado según la mejor respuesta global (CEI) en el estudio NP28673



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

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

En la tabla 8 se presenta un resumen del análisis combinado de las variables de valoración relacionadas con el sistema nervioso central (SNC), según la evaluación del CEI conforme a los criterios RECIST, realizado en pacientes con lesiones mensurables en el SNC al inicio del estudio (*N* = 50) que fueron incluidos en la parte de fase II de los estudios NP28761 y NP28673.

Tabla 8 - Resumen del análisis combinado de las variables de valoración relacionadas con

el SNC de los estudios NP28761 y NP28673

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

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

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

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

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

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

Absorción

Tras la administración oral de 600 mg 2 v/d con alimentos en pacientes con CPNM ALK-positivo, el alectinib se absorbió rápidamente, con un $T_{máx}$ de 4-6 horas

aproximadamente.

El estado estacionario del alectinib se alcanza el día 7 con la administración continua de 600 mg 2 v/d y se mantiene estable posteriormente. La razón de las medias geométricas de la acumulación calculada mediante un análisis FC poblacional de la pauta de administración de 600 mg 2 v/d es de 5,6. El análisis FC poblacional respalda la proporcionalidad del alectinib respecto a la dosis en el intervalo de dosis de 300-900 mg cuando se administra con alimentos.

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo

Los estudios del metabolismo *in vitro* demostraron que el CYP3A4 es la principal isoforma del citocromo P450 que interviene en el metabolismo del alectinib y de su principal metabolito, M4; se calcula que contribuye al 40-50 % del metabolismo del alectinib en los hepatocitos humanos. Los resultados del estudio de balance de masas en el ser humano demostraron que el alectinib y M4 eran las principales fracciones circulantes en el plasma (juntos constituían aproximadamente el 76 % de la radiactividad total en el plasma). La razón de las medias geométricas del metabolito respecto al compuesto original en el estado estacionario es de 0,399.

Eliminación

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población geriátrica

La edad no afecta a la exposición a Alecensa.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Tras la administración de una dosis única por vía oral de 300 mg de alectinib en individuos con una insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la exposición combinada a alectinib y M4 aumentó de forma modesta en comparación con lo observado en individuos sanos de iguales características (razón de las medias geométricas [intervalo de confianza del 90 %] para individuos con insuficiencia moderada/individuos sanos: Cmáx: 1,16 [0,786-1,72], ABC0-∞: 1,36 [0,947-1,96]). La administración de una sola dosis oral de 300 mg de alectinib en individuos con una insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) produjo un aumento superior en la exposición combinada a alectinib y M4 en comparación con lo observado en individuos sanos de iguales características (razón de las medias geométricas [intervalo de confianza del 90 %] para individuos con insuficiencia grave/individuos sanos: Cmáx: 0,981 [0,517-1,86], ABC0-∞: 1,76 [0,984-3,15]).

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

Datos NO clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

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

Genotoxicidad

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

Trastornos de la fertilidad

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

Toxicidad para la función reproductora

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

Otros

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

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

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

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

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

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

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2019.