

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alecensa 150 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 33,7 mg (sub formă de monohidrat) și sodiu 6 mg (sub formă de laurilsulfat de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Capsulă de culoare albă, cu lungimea de 19,2 mm, inscripționată cu „ALE” cu cerneală neagră, pe cap și cu „150 mg” cu cerneală neagră, pe corpul capsulei.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Tratamentul adjuvant al cancerului pulmonar fără celule mici rezecat (NSCLC)

Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut pentru recurență (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

#### Tratamentul NSCLC în stadiu avansat

Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți NSCLC avansat, cu status pozitiv pentru ALK.

Alecensa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Alecensa trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Este necesară efectuarea unui test validat pentru identificarea statusului ALK în vederea selectării pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv. Statusul NSCLC ALK-pozitiv trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu Alecensa.

#### Doze

Doza recomandată de Alecensa este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

#### Durata tratamentului

##### *Tratamentul adjuvant al NSCLC rezecat*

Tratamentul cu Alecensa trebuie continuat până la recidiva bolii, până la apariția toxicității intolerabile sau pe o perioadă de 2 ani.

##### *Tratamentul NSCLC în stadiu avansat*

Tratamentul cu Alecensa trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

#### Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alecensa, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alecensa, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

#### Ajustarea dozelor

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alecensa. Doza de Alecensa trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alecensa trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi.

Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile mai jos, în tabelele 1 și 2.

**Tabelul 1 Schemă de scădere a dozelor**

<b>Schema de scădere a dozelor</b>	<b>Doză</b>
Doza	600 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	450 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	300 mg de două ori pe zi

**Tabelul 2 Recomandări privind ajustarea dozelor pentru reacțiile adverse specificate (vezi pct. 4.4 și 4.8)**

<b>Grad conform CTCAE</b>	<b>Tratamentul cu Alecensa</b>
PI/pneumonită, indiferent de gradul de severitate	Se întrerupe imediat și permanent tratamentul cu Alecensa în cazul în care nu se identifică alte cauze posibile ale PI/pneumonitei.
Creșterea valorilor ALT sau AST de > 5 ori față de LSVN, cu valori ale bilirubinei totale ≤ 2 ori LSVN	Se întrerupe temporar administrarea până la revenirea la valoarea inițială sau până la ≤ 3 ori față de LSVN, apoi se reia administrarea cu o doză mai mică (vezi Tabelul 1).
Creșterea valorilor ALT sau AST de > 3 ori LSVN cu creșterea valorilor bilirubinei totale > 2 ori LSVN, în absența colestazei sau hemolizei	Se întrerupe permanent tratamentul cu Alecensa.

Grad conform CTCAE	Tratamentul cu Alecensa
<p>Bradycardie<sup>a</sup> de grad 2 sau grad 3 (simptomatică, care poate fi severă și semnificativă din punct de vedere medical, fiind necesară intervenție medicală)</p>	<p>Se întrerupe temporar administrarea până la revenirea bradicardiei la grad <math>\leq 1</math> (asimptomatică) sau la o frecvență cardiacă <math>\geq 60</math> bpm. Se evaluează medicamentele utilizate concomitent despre care se cunoaște că determină bradicardie, dar și medicamentele antihipertensive.</p> <p>În cazul în care se identifică un medicament administrat concomitent care determină apariția bradicardiei și administrarea acestuia este întreruptă sau dacă i se ajustează doza, se reia administrarea tratamentului cu doza anterioară, după revenirea bradicardiei la grad <math>\leq 1</math> (asimptomatică) sau revenirea la o frecvență cardiacă <math>\geq 60</math> bpm.</p> <p>În cazul în care nu se identifică un medicament administrat concomitent cu efect bradycardic sau dacă nu se întrerupe temporar utilizarea sau nu se ajustează doza medicamentelor administrate concomitent care determină bradicardie, se reia tratamentul în doza redusă (vezi Tabelul 1) până la revenirea bradicardiei la grad <math>\leq 1</math> (asimptomatică) sau revenirea la o frecvență cardiacă <math>\geq 60</math> bpm.</p>
<p>Bradycardie<sup>a</sup> de grad 4 (consecințe care pun în pericol viața, fiind necesară intervenție urgentă)</p>	<p>Se oprește permanent tratamentul în cazul în care nu se identifică un medicament administrat concomitent cu efect bradycardic.</p> <p>În cazul în care se identifică un medicament administrat concomitent cu efect bradycardic și administrarea acestuia este întreruptă sau dacă i se ajustează doza, se reia administrarea tratamentului în doză redusă (vezi Tabelul 1) după revenirea bradicardiei la grad <math>\leq 1</math> (asimptomatică) sau revenirea la o frecvență cardiacă <math>\geq 60</math> bpm, în condițiile monitorizării frecvente, în funcție de starea clinică.</p> <p>Se oprește permanent în cazul recidivei.</p>
<p>Creșterea valorilor CPK <math>&gt; 5</math> ori față de LSVN</p>	<p>Se întrerupe temporar administrarea până la revenirea la valoarea inițială sau până la valori</p>

Grad conform CTCAE	Tratamentul cu Alecensa
	≤ 2,5 ori față de LSVN, apoi se reia administrarea cu aceeași doză.
Creșterea valorilor CPK > 10 ori față de LSVN sau al doilea episod de creștere a nivelului CPK > 5 ori față de LSVN	Se întrerupe temporar administrarea până la revenirea la valoarea inițială sau până la valori ≤ 2,5 ori față de LSVN, apoi se reia administrarea cu o doză mai mică, respectând recomandările din Tabelul 1.
Anemie hemolitică cu hemoglobină < 10 g/dl (Grad ≥ 2)	Se întrerupe temporar administrarea până la vindecare, apoi se reia administrarea cu o doză mai mică (vezi Tabelul 1).

ALT = alanin aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; CPK = creatin fosfokinaza; CTCAE = Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimentele Adverse ale NCI; PI = pneumopatie interstițială; LSVN = limita superioară a valorilor normale

<sup>a</sup> Frecvență cardiacă sub 60 bătăi pe minut (bpm).

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) ca boală de fond. Pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie li se administreze o doză de inițiere de 450 mg de două ori pe zi (doză totală de 900 mg) (vezi pct. 5.2). Pentru toți pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea adecvată (de exemplu, markerii funcției hepatice), vezi pct. 4.4.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Alecensa nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, având în vedere că eliminarea alectinib pe cale renală este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)*

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea Alecensa la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Alecensa la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu vârsta > 80 de ani.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Alecensa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Valori foarte mari ale greutății corporale (>130 kg)*

Deși simulările farmacocinetice (FC) cu Alecensa nu indică un grad scăzut al expunerii la pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale (>130 kg), alectinib prezintă o distribuție generalizată, iar studiile clinice cu alectinib au înrolat pacienți cu valori ale greutății corporale situate între 36,9–123 kg. Datele privind pacienții cu greutatea corporală peste 130 kg sunt nu sunt disponibile.

#### Mod de administrare

Alecensa este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie desfăcute sau dizolvate. Acestea trebuie administrate împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la alectinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Pneumopatie interstițială (PI)/pneumonită

În studiile clinice efectuate cu Alecensa s-au raportat cazuri de PI/pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare sugestive pentru pneumonită. Tratamentul cu Alecensa trebuie întrerupt imediat la pacienții diagnosticați cu PI/pneumonită și se oprește permanent în cazul în care nu se identifică alte cauze posibile ale PI/pneumonitei (vezi pct. 4.2).

##### Hepatotoxicitate

Creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST) de peste 5 ori față de limita superioară a valorii normale (LSVN), precum și creșterea valorilor bilirubinei de peste 3 ori față de LSVN, au survenit la pacienții înrolați în studiile clinice pivot efectuate cu Alecensa (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor evenimente au survenit în primele 3 luni de tratament. În studiile clinice pivot cu Alecensa, s-a raportat faptul că trei pacienți cu creșteri ale valorilor AST/ALT de grad 3-4 au avut afecțiuni hepatice induse de medicament. Creșterile concomitente ale valorilor ALT sau AST  $\geq$  3 ori față de LSVN și ale bilirubinei totale  $\geq$  2 față de LSVN, însoțite de valori normale ale fosfatazei alcaline, au survenit la un pacient tratat în studiile clinice efectuate cu Alecensa.

Funcția hepatică, inclusiv valorile ALT, AST și bilirubina totală, trebuie monitorizate la momentul inițial și, ulterior, la fiecare 2 săptămâni pe durata primelor 3 luni de tratament. Prin urmare, monitorizarea trebuie efectuată periodic, deoarece evenimentele pot surveni la interval mai mare de 3 luni, testările efectuându-se mai frecvent la pacienții care prezintă creșteri ale valorilor aminotransferazelor și bilirubinei. În funcție de severitatea reacțiilor adverse, administrarea Alecensa trebuie întreruptă și reluată în doză redusă, sau se oprește permanent, conform descrierii din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2).

##### Mialgie severă și creșteri ale valorilor creatin fosfokinazei (CPK)

Mialgia sau durerea musculo-scheletică a fost raportată la pacienții din studiile clinice pivot efectuate cu Alecensa, inclusiv evenimente de gradul 3 (vezi pct. 4.8).

În studiile pivot efectuate cu Alecensa, s-au observat creșteri ale valorilor CPK, inclusiv evenimente de gradul 3 (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673), intervalul median până la creșterea de grad  $\geq$  3 a valorilor CPK a fost de 15 zile.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară pentru care nu se identifică o cauză clară. Valorile CPK trebuie determinate la fiecare două săptămâni în prima lună de tratament și în funcție de starea clinică, la pacienții simptomatici. Pe baza severității creșterii valorii CPK, administrarea Alecensa trebuie întreruptă, urmând să fie reluată sau ca doza să fie redusă (vezi pct. 4.2).

##### Bradycardie

Bradycardia simptomatică poate surveni în cazul utilizării Alecensa (vezi pct. 4.8). Frecvența cardiacă și tensiunea arterială trebuie monitorizate în funcție de starea clinică. Ajustarea dozei nu este necesară în cazul bradycardiei asimptomatice (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă bradycardie simptomatică sau evenimente care pun în pericol viața, medicamentele administrate concomitent despre care se cunoaște că determină bradycardie, dar și medicamentele antihipertensive trebuie evaluate și tratamentul cu Alecensa trebuie ajustat conform descrierii din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2 și 4.5, „substraturi ale gp P” și „substraturi ale BCRP”).

##### Anemie hemolitică

Anemia hemolitică a fost raportată în cazul utilizării Alecensa (vezi pct. 4.8). Dacă concentrația de hemoglobină este sub 10 g/dL și se suspectează anemie hemolitică, administrarea Alecensa trebuie întreruptă și trebuie inițiate teste de laborator adecvate. Dacă anemia hemolitică este confirmată,

administrarea Alecensa trebuie reluată cu o doză redusă, după vindecare, conform descrierii din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2).

#### Perforația gastro-intestinală

Au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale la pacienții cu risc crescut (de exemplu, istoric de diverticulită, metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal, utilizarea concomitentă a unui medicament cu risc cunoscut de perforație gastro-intestinală) tratați cu alectinib. Trebuie luată în considerare întreruperea Alecensa la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele perforației gastro-intestinale și trebuie să solicite imediat sfaturi medicale, dacă acestea apar.

#### Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea la lumina solară a fost raportată în cazul utilizării Alecensa (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se recomande să evite expunerea prelungită la soare pe durata tratamentului cu Alecensa și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze o cremă de protecție solară cu spectru extins care oferă protecție împotriva radiațiilor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară [SPF]  $\geq 50$ ), pentru a se proteja împotriva arsurilor solare.

#### Toxicitate embrio-fetală

Alecensa poate provoca efecte nocive la făt atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alecensa, trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 5 săptămâni după ultima doză administrată de Alecensa (vezi pct. 4.5, 4.6 și 5.3). Pacienții cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alecensa (vezi pct. 4.6 și 5.3).

#### Intoleranță la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit congenital de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 48 mg per doză zilnică (1200 mg), echivalent cu 2,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectele altor medicamente asupra alectinib

Pe baza datelor *in vitro*, izoenzima CYP3A4 este principala enzimă care mediază metabolizarea alectinib și a metabolitului său activ major M4, în timp ce izoenzima CYP3A contribuie la 40% – 50% din metabolizarea hepatică totală. *In vitro*, M4 a demonstrat potență și activitate similare împotriva ALK.

#### Inductori ai izoenzimei CYP3A

Administrarea unor doze orale repetate de 600 mg de rifampicină, un inductor puternic al izoenzimei CYP3A, o dată pe zi, concomitent cu o doză unică de 600 mg alectinib administrată oral, a redus  $C_{\max}$  și  $ASC_{\inf}$  corespunzătoare alectinib cu 51% și, respectiv, cu 73% și a crescut  $C_{\max}$  și  $ASC_{\inf}$  corespunzătoare M4 de 2,20 și, respectiv, 1,79 ori. Efectul asupra expunerii asociate la alectinib și M4 a fost minor, determinând reducerea  $C_{\max}$   $ASC_{\inf}$  cu 4%, respectiv cu 18%. Pe baza efectelor asupra expunerii asociate la alectinib și M4, nu este necesară ajustarea dozelor atunci când Alecensa este administrat concomitent cu inductori ai izoenzimei CYP3A. Se recomandă monitorizarea adecvată la pacienții tratați concomitent cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A (care includ, dar nu se limitează la carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*)).

#### Inhibitori ai izoenzimei CYP3A

Administrarea unor doze orale repetate de 400 mg de posaconazol, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A, de două ori pe zi, concomitent cu o doză unică de 300 mg alectinib administrată oral, a crescut valorile  $C_{max}$  și  $ASC_{inf}$  corespunzătoare alectinib de 1,18 și respectiv, 1,75 ori și a redus  $C_{max}$  și  $ASC_{inf}$  corespunzătoare M4 cu 71% și, respectiv, cu 25%. Efectul asupra expunerii asociate la alectinib și M4 a fost minor, determinând reducerea  $C_{max}$  cu 7% și creșterea  $ASC_{inf}$  de 1,36 ori. Pe baza efectelor asupra expunerii asociate la alectinib și M4, nu este necesară ajustarea dozelor în cazul în care Alecensa este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A. Se recomandă monitorizarea adecvată la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (care includ, dar nu se limitează la ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodonă, grepfrut sau portocale de Sevilla).

#### Medicamente care cresc nivelul pH-ului gastric

Doze repetate de esomeprazol, un inhibitor al pompei de protoni, de 40 mg administrate o dată pe zi, nu au demonstrat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii asociate la alectinib și M4. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor în cazul în care Alecensa este administrat concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni sau alte medicamente care cresc valoarea pH-ului gastric (de exemplu, antagoniști ai receptorilor H2 sau antiacide).

#### Efectul transportorilor asupra distribuției alectinib

M4 este substrat al glicoproteinei P (gp P). Deoarece alectinib inhibă gp P, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă cu inhibitori ai gp P să aibă un efect relevant asupra expunerii la M4.

#### Efectele alectinib asupra altor medicamente

##### Substraturi ale CYP

*In vitro*, alectinib și M4 prezintă un grad redus de inhibiție dependentă de timp a izoenzimei CYP3A4, iar la concentrații semnificative din punct de vedere clinic, alectinib prezintă un potențial redus de inducție a izoenzimelor CYP3A4 și CYP2B6.

Doze repetate de alectinib 600 mg nu au avut nicio influență asupra expunerii la midazolam (2 mg), un substrat sensibil al izoenzimei CYP3A. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozelor substraturilor izoenzimei CYP3A administrate concomitent. Nu se poate exclude în totalitate riscul apariției unui efect de inducție asupra izoenzimei CYP2B6 și a enzimelor reglate pe calea receptorului pregnane X (PXR), în afară de izoenzima CYP3A4. Eficacitatea administrării concomitente a contraceptivelor orale ar putea fi redusă.

##### Substraturi ale gp P

*In vitro*, alectinib și metabolitul său activ major M4 sunt inhibitori ai transportorului de eflux gp P. Prin urmare, alectinib și M4 pot determina creșterea potențială a concentrațiilor plasmatice ale substraturilor gp P administrate concomitent. Atunci când Alecensa este administrat concomitent cu substraturi ale gp P (de exemplu, digoxină, dabigatran etexilat, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib și lapatinib), se recomandă monitorizare corespunzătoare.

##### Substraturi ale proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP)

*In vitro*, alectinib și M4 sunt inhibitori ai transportorului de eflux pentru BCRP. Prin urmare, alectinib și M4 pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale substraturilor BCRP administrate concomitent. Atunci când Alecensa este administrat concomitent cu substraturi ale BCRP (de exemplu, metotrexat, mitoxantronă, topotecan și lapatinib), se recomandă monitorizare corespunzătoare.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alecensa (vezi pct. 4.4).



### *Contracepția la femei*

Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alecensa trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 5 săptămâni după ultima doză administrată de Alecensa (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### *Contracepția la bărbați*

Pacienții cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alecensa (vezi pct. 4.4).

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea alectinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Având în vedere mecanismul său de acțiune, alectinib poate determina efecte nocive la făt dacă este utilizat la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Femeile care sunt tratate cu Alecensa care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alecensa sau în interval de 5 săptămâni după ultima doză administrată de Alecensa, trebuie să contacteze medicul și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale nocive asupra fătului.

Pacienții cu partenere care rămân gravide în timp ce pacientul este în tratament cu Alecensa sau timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alecensa, trebuie să-și contacteze medicul și pacienta să solicite recomandări din cauza potențialului dăunător pentru făt, pe baza potențialului său aneurigen (vezi pct. 5.3).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alectinib și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alecensa.

### Fertilitate

Nu s-au efectuat studii la animale privind fertilitatea, pentru a evalua efectul alectinib. În studiile de evaluare a toxicologiei generale, nu s-au observat reacții adverse asupra organelor reproducătoare la niciunul dintre sexe (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Alecensa are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Se recomandă precauție atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, deoarece pacienții pot prezenta bradicardie simptomatică (de exemplu, sincopă, amețeli, hipotensiune arterială) sau tulburări de vedere în timpul tratamentului cu Alecensa (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Datele de mai jos reflectă expunerea la Alecensa pentru 533 pacienți cu NSCLC rezecat sau în stadiu avansat, cu status ALK-pozitiv. La acești pacienți s-a administrat doza recomandată de Alecensa de 600 mg de două ori pe zi în studiile clinice pivot pentru tratamentul adjuvant al NSCLC rezecat (BO40336, ALINA) sau pentru tratamentul NSCLC avansat (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673). Vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare privind participanții la studiile clinice.

În studiul clinic BO40336 (ALINA; N=128), durata mediană a expunerii la Alecensa a fost de 23,9 luni. În studiul clinic BO28984 (ALEX; N=152), durata mediană a expunerii la Alecensa a fost de 28,1 luni. În studiile clinice de fază II (NP28761, NP28673; N=253), durata mediană a expunerii la Alecensa a fost de 11,2 luni.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului (RA) ( $\geq 20\%$ ) au fost constipația, mialgia, edemul, anemia, erupția cutanată tranzitorie, creșterea valorilor bilirubinei, creșterea valorilor ALT și creșterea valorilor AST.

Lista reacțiilor adverse asociate tratamentului prezentată sub formă de tabel

Tabelul 3 listează RA care au survenit la pacienții cărora li s-a administrat Alecensa în studiile clinice (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

RA enumerate în Tabelul 3 sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvență, definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  și  $< 1/1\,000$ ), foarte rare ( $< 1/10\,000$ ). În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței și severității. În cadrul aceleași grupe de frecvență și severitate, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 3 RA care au survenit la pacienții tratați cu Alecensa în studii clinice (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533)**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe RA (conform MedDRA)</b>	<b>Alecensa N=533</b>	
	<b>Categoria de frecvență (de orice grad)</b>	<b>Categoria de frecvență (grad 3-4)</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		
Anemie <sup>1)</sup>	Foarte frecvente	Frecvente
Anemie hemolitică <sup>2)</sup>	Frecvente	-*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Disgeuzie <sup>3)</sup>	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări oculare</b>		
Tulburări de vedere <sup>4)</sup>	Frecvente	-*
<b>Tulburări cardiace</b>		
Bradicardie <sup>5)</sup>	Foarte frecvente	-*
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		
Pneumopatie interstițială / pneumonită	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
Diaree	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită <sup>6)</sup>	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		
Creșterea valorilor AST	Foarte frecvente	Frecvente
Creșterea valorilor ALT	Foarte frecvente	Frecvente
Creșterea valorilor bilirubinei <sup>7)</sup>	Foarte frecvente	Frecvente
Creșterea valorilor fosfatazei alcaline	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni hepatice induse de tratament <sup>8)</sup>	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		
Erupție cutanată tranzitorie <sup>9)</sup>	Foarte frecvente	Frecvente
Fotosensibilitate	Frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		
Mialgie <sup>10)</sup>	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Creșterea valorilor creatin fosfokinazei sangvine	Foarte frecvente	Frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		
Afecțiune renală acută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente**
Creșterea valorilor creatininei sangvine	Frecvente	Mai puțin frecvente**
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
Edem <sup>11)</sup>	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>		
Creșterea în greutate	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		
Hiperuricemie <sup>12)</sup>	Frecvente	-*

\* Nu au fost observate RA de grad 3-4.

\*\* Include un eveniment de grad 5 (observat în NSCLC avansat).

<sup>1)</sup> include cazurile de anemie, scădere a valorilor hemoglobinei și anemie normocromă normocitară

<sup>2)</sup> cazurile raportate în studiul BO40336 (N=128).

<sup>3)</sup> include cazurile de disgeuzie, hipogeuzie și modificări ale gustului.

<sup>4)</sup> include cazurile de vedere încețoșată, afectare a vederii, flocoane vitreene, scădere a acuității vizuale, astenopie, diplopie, fotofobie și fotopsie.

- <sup>5)</sup> include cazurile de bradicardie și bradicardie sinusală.
- <sup>6)</sup> include cazurile de stomatită și ulceratie la nivelul gurii.
- <sup>7)</sup> include cazurile de creștere a valorilor bilirubinei sangvine, hiperbilirubinemie, creștere a valorilor bilirubinei conjugate și creștere a valorilor bilirubinei sangvine neconjugate.
- <sup>8)</sup> include doi pacienți la care s-a raportat un eveniment definit prin termenul MedDRA ca afecțiune hepatică indusă de medicament, dar și un pacient la care s-a raportat o creștere de grad 4 a valorilor AST și ALT, cu confirmare prin biopsie hepatică a leziunii hepatice induse de tratament.
- <sup>9)</sup> include cazurile de erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă și erupție eritematoasă.
- <sup>10)</sup> include cazurile de mialgie, durere musculo-scheletică și artralgie.
- <sup>11)</sup> include cazurile de edem periferic, edem, edem generalizat, edem palpebral, edem periorbital, edem facial, edem localizat, tumefiere periferică, tumefierea feței, tumefierea buzelor, tumefiere articulară și tumefierea pleoapelor.
- <sup>12)</sup> include cazurile de hiperuricemie și creșterea nivelului sanguin al acidului uric.

### Descrierea anumitor reacții adverse la medicament

#### *Pneumopatie interstițială (PI) / pneumonită*

PI/pneumonita au survenit la 1,3% dintre pacienții tratați cu Alecensa în studiile clinice, dintre aceste cazuri 0,4% au fost de grad 3 iar la 0,9% dintre pacienți, PI/pneumonita au determinat întreruperea tratamentului. În studiul clinic de fază III BO28984, PI/pneumonita de grad 3 sau 4 nu a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat Alecensa, comparativ cu 2,0% din pacienții cărora li s-a administrat crizotinib. Nu au existat decese din cauza PI în niciunul dintre studiile clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare sugestive pentru pneumonită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Hepatotoxicitate*

În studiile clinice desfășurate, la trei pacienți au fost documentate afecțiuni hepatice induse de medicament (incluzând doi pacienți cu termenul raportat de afecțiune hepatică indusă de medicament și un pacient cu creșteri raportate ale valorilor AST și ALT de grad 4 și la care s-a confirmat, prin biopsie hepatică, afecțiune hepatică indusă de medicament). La pacienții tratați cu Alecensa în studiile clinice, au fost raportate reacții adverse de tip creșterea valorilor AST și ALT (22,7% și, respectiv, 20,1%). Majoritatea acestor evenimente au fost de grad 1 și 2 ca severitate, iar evenimentele de grad  $\geq 3$  au fost raportate la 3,0% dintre pacienți și, respectiv creșteri ale valorilor AST și ALT au fost raportate la 3,2% dintre pacienți. În general, evenimentele au survenit pe durata primelor 3 luni de tratament, au fost de obicei tranzitorii și s-au remis după întreruperea temporară a tratamentului cu Alecensa (raportate la 2,3% și, respectiv, 3,6% dintre pacienți) sau după reducerea dozei (1,7% și, respectiv, 1,5%). La 1,1% și, respectiv, 1,3% dintre pacienți, creșterile valorilor AST și, respectiv, ALT, au determinat întreruperea tratamentului cu Alecensa. Creșterile valorilor ALT sau AST de grad 3 sau 4 au fost observate la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Alecensa, comparativ cu 16%, respectiv 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat crizotinib în studiul clinic de fază III BO28984.

La 25,1% dintre pacienții tratați cu Alecensa în studiile clinice, au fost raportate reacții adverse de tip creștere a valorilor bilirubinei. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 și 2 ca severitate; evenimente de grad  $\geq 3$  au fost raportate la 3,4% dintre pacienți. Evenimentele au survenit în general pe durata primelor 3 luni de tratament, au fost de obicei tranzitorii și majoritatea s-au remis după modificarea dozei. La 7,7% dintre pacienți, creșterea valorilor bilirubinei a determinat modificări ale dozei, iar la 1,5% dintre pacienți, creșterea valorilor bilirubinei a determinat întreruperea permanentă a tratamentului cu Alecensa. În studiul clinic de fază III BO28984, creșterile de grad 3 sau 4 ale valorilor bilirubinei au apărut la 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat Alecensa, comparativ cu niciun pacient dintre cei cărora li s-a administrat crizotinib.

Creșterile concomitente ale valorilor ALT sau AST  $\geq 3$  ori față de LSVN și ale valorilor bilirubinei totale  $\geq 2$  ori față de LSVN, însoțite de valori normale ale fosfatazei alcaline, au survenit în cazul unui pacient (0,2%) tratat cu Alecensa în studiile clinice.

Pacienții trebuie monitorizați prin teste de evaluare a funcției hepatice, inclusiv determinarea valorilor ALT, AST și bilirubinei totale conform recomandărilor de la pct. 4.4, iar conduita terapeutică trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.2.

#### Bradycardie

La pacienții tratați cu Alecensa în studiile clinice, au fost raportate cazuri de bradicardie (11,1%) de grad 1 sau 2. Nu a fost raportat niciun eveniment de grad  $\geq 3$  ca severitate. Un număr de 102 din 521 pacienți (19,6%) tratați cu Alecensa, pentru care au fost disponibile înregistrări ECG au prezentat valori ale frecvenței cardiace sub 50 bătăi pe minut (bpm) după administrarea dozei. În studiul clinic de fază III BO28984, 15% din pacienții tratați cu Alecensa au prezentat valori ale frecvenței cardiace sub 50 bătăi pe minut (bpm) după administrarea dozei, comparativ cu 21% din pacienții tratați cu crizotinib. La pacienții care dezvoltă bradicardie simptomatică, conduita terapeutică trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.2 și 4.4. Niciunul dintre aceste cazuri de bradicardie nu a dus la întreruperea tratamentului cu Alecensa.

#### Mialgie severă și creșteri ale valorilor CPK

Au fost raportate cazuri de mialgie (34,9%), inclusiv evenimente de tip mialgie (24%), artralgie (16,1%) și durere musculo-scheletică (0,9%) la pacienții tratați cu Alecensa în studiile clinice. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2 și cinci pacienți (0,9%) au avut un eveniment de grad 3. Ajustarea dozelor tratamentului cu Alecensa din cauza acestor evenimente adverse a fost necesară în cazul a nouă pacienți (1,7%); tratamentul cu Alecensa nu a fost întrerupt din cauza acestor cazuri de mialgie. Creșterile valorilor CPK au survenit la 55,6% din 491 pacienți pentru care au fost disponibile rezultatele determinărilor de laborator ale CPK în studiile clinice desfășurate cu Alecensa. Incidența creșterilor de grad  $\geq 3$  ale valorilor CPK a fost de 5,5%. În studiile clinice, intervalul median până la apariția creșterilor de grad  $\geq 3$  ale valorilor CPK a fost de 15 zile. Ajustarea dozelor în urma creșterilor valorilor CPK a avut loc la 5,3% dintre pacienți; tratamentul cu Alecensa nu a fost întrerupt din cauza acestor creșteri ale valorilor CPK. În studiul clinic BO28984 a fost raportată artralgie severă la un pacient (0,7%) în brațul de tratament cu alectinib și la doi pacienți (1,3%) în brațul de tratament cu crizotinib. Creșterile de grad  $\geq 3$  ale CPK au fost raportate la 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat Alecensa și la 3,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat crizotinib.

#### Anemia hemolitică

În studiile clinice au fost raportate cazuri de anemie hemolitică la 3,1% din pacienții tratați cu Alecensa. Aceste cazuri au fost de grad 1 sau 2 (non-grave) și nu au dus la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Efecte gastro-intestinale

Reacțiile adverse gastro-intestinale (GI) raportate cel mai frecvent au fost constipația (38,6%), senzația de greață (17,4%), diareea (17,4%) și vărsăturile (12%). Majoritatea acestor evenimente au fost de la ușoare la moderate ca severitate; evenimente de grad 3 au fost raportate în cazul diareei (0,9%), senzației de greață (0,4%), vărsăturilor (0,2%) și constipației (0,4%). Aceste evenimente nu au determinat întreruperea tratamentului cu Alecensa. În studiile clinice, intervalul median de timp până la apariția evenimentelor de tip constipație, senzație de greață, diaree și/sau vărsături a fost de 21 zile. Frecvența evenimentelor s-a redus după prima lună de tratament. În studiul clinic de fază III BO28984, evenimente de grad 3 și 4 de greață, diaree și constipație au fost raportate fiecare la un pacient (0,7%) în brațul de tratament cu alectinib iar incidența evenimentelor de grad 3 sau 4 în cazul senzațiilor de greață, diareei și vărsăturilor a fost de 3,3%, 2,0% și, respectiv 3,3%, în brațul cu crizotinib.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

## 4.9 Supradozaj

Pacienții care prezintă supradozaj trebuie să fie supravegheați cu atenție și să beneficieze de îngrijirea suportivă generală. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Alecensa.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți anti-neoplazici, inhibitor de protein kinază; codul ATC: L01ED03.

#### Mecanism de acțiune

Alectinib este un inhibitor puternic și cu selectivitate înaltă al tirozin kinazelor ALK și rearanjate în timpul transfecției (*rearranged during transfection*) (RET). În studiile pre-clinice, inhibarea activității tirozin kinazei ALK a dus la blocarea căilor de semnalizare intracelulară, inclusiv transductori ai semnalului și activatori ai transcriptiei 3 (STAT 3) și fosfoinozimid 3- kinază (PI3K)/protein kinază B (AKT) și la inducerea morții celulelor tumorale (apoptoză).

Alectinib a demonstrat activitate *in vitro* și *in vivo* împotriva formelor cu mutații ale enzimei ALK, inclusiv a mutațiilor cu rol în rezistența la crizotinib. *In vitro*, metabolitul major al alectinib (M4) a demonstrat potență și activitate similare.

Pe baza datelor preclinice, alectinib nu este substrat al P-gp sau al BCRP, ambele fiind transportori de eflux la nivelul barierei hematoencefalice, și are, prin urmare, capacitatea de a fi distribuit în sistemul nervos central și de a fi reținut la nivelul acestuia.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Tratamentul adjuvant al NSCLC rezecat cu status pozitiv pentru ALK

Eficacitatea Alecensa ca tratament adjuvant la pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK după rezecția completă a tumorii a fost stabilită într-un studiu global, de fază III, randomizat, deschis (BO40336; ALINA). Pacienții eligibili au avut NSCLC Stadiul IB (tumori  $\geq 4$  cm) – Stadiul IIIA conform Sistemului de Stadializare al Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului/Comitetului Unit American pentru Cancer (UICC/AJCC), ediția a 7-a, cu boală cu status pozitiv pentru ALK identificat fie printr-un test ALK cu marcaj CE efectuat într-un laborator local, fie prin testul imunohistochimic (IHC) Ventana ALK (D5F3) efectuat de laboratorul central.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții care prezintă risc crescut pentru recurență, care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu NSCLC în stadiul IB (tumori  $\geq 4$  cm  $\geq 4$  cm) – IIIA, conform criteriilor de stadializare UICC/AJCC), ediția a 7-a:

Dimensiunea tumorii  $\geq 4$  cm; sau tumori de orice dimensiune care sunt însoțite fie de statusul N1, fie de statusul N2; sau tumori invazive în structurile toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, cordul, vasele mari, trahea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală  $< 2$  cm distal față de carină, dar fără implicarea carinei; sau tumori care sunt asociate cu atelectazia sau pneumonita obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul separat/noduli separați în același lob sau în lobul ipsilateral diferit de cel primar.

Studiul nu a inclus pacienți cu status N2 cu tumori care invadează, de asemenea, mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul tumoral separat/noduli tumorali separați într-un lob ipsilateral diferit.

După rezecția tumorii, pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra tratament cu Alecensa sau chimioterapie pe bază de compuși de platină. Randomizarea a fost stratificată în funcție de rasă (asiatic - non-asiatic) și stadiul bolii (IB, II și IIIA). Alecensa a fost administrat pe cale orală, în doza recomandată de 600 mg, de două ori pe zi, pentru o durată totală de 2 ani sau până la recidiva bolii sau apariția toxicității intolerabile. Chimioterapia pe baza de compuși de platină a fost administrată pe cale intravenoasă pentru 4 cicluri de tratament, fiecare ciclu cu o durată de 21 de zile, conform uneia dintre următoarele scheme de tratament:

Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în Ziua 1 plus vinorelbină 25 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8

Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în Ziua 1 plus gemcitabină 1250 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8

Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> în Ziua 1 plus pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> în Ziua 1

În cazurile de intoleranță la schemele terapeutice care conțin cisplatină, a fost administrată carboplatină în locul cisplatinei în asocierile menționate mai sus la o doză care să corespundă unei arii de sub curba concentrației plasmatice a carboplatinei libere versus timp (ASC) de 5 mg/ml/min sau ASC de 6 mg/ml/min.

Criteriul principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără boală (SFB) conform evaluării de către investigator. SFB a fost definită ca durata de la randomizarea în studiu până la data apariției oricăruia dintre următoarele evenimente: prima recidivă documentată a bolii, NSCLC primar nou sau decesul de orice cauză, oricare dintre evenimente a survenit primul. Criteriile de eficacitate secundare și exploratorii au fost supraviețuirea globală (SG) și timpul până la recidiva la nivelul SNC sau deces (SFB-SNC).

A fost studiat un număr total de 257 pacienți: 130 de pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu Alecensa și 127 de pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie. În general, vârsta mediană a fost de 56 ani, (interval: 26 până la 87) și 24% au avut vârsta ≥ 65 de ani, 52% au fost femei, 56% au fost asiatici, 60% nu au fumat niciodată, 53% au avut un scor de performanță ECOG de 0, 10% dintre pacienți au avut boală în stadiul IB, 36% în stadiul II și 54% în stadiul IIIA.

La populațiile de pacienți cu boală în stadiul II-IIIa și stadiul IB (≥ 4 cm) - IIIa (ITT), studiul clinic ALINA a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB la pacienții tratați cu Alecensa, comparativ cu pacienții cu chimioterapie. Datele de SG nu au fost mature la momentul analizei SFB, numărul de decese raportate global fiind de 2,3%. Durata mediană a urmăririi supraviețuirii a fost de 27,8 luni în brațul de tratament cu Alecensa și de 28,4 luni în brațul de tratament cu chimioterapie.

Rezultatele de eficacitate referitoare la SFB sunt rezumate în Tabelul 4 și Figura 1.

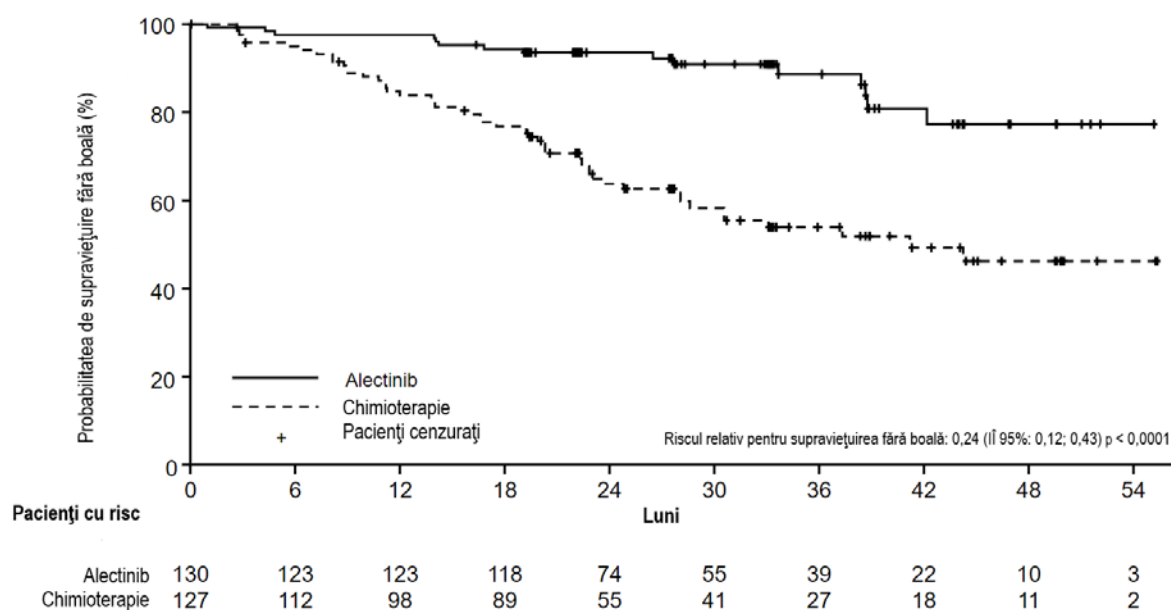
**Tabelul 4 Rezultatele SFB conform evaluării de către investigator în studiul ALINA**

Parametrul de evaluare a eficacității	Stadiul II-IIIa		Populația ITT	
	Alecensa N=116	Chimioterapie N=115	Alecensa N=130	Chimioterapie N=127
Numărul de evenimente SFP (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
SFB mediană, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8, NE)	NE (NE, NE)	41,3 (28,5, NE)
RR stratificat (Î 95%)*	0,24 (0,13, 0,45)		0,24 (0,13, 0,43)	
valoare p (log-rank)*	<0,0001		<0,0001	

SFB = supraviețuirea fără boală; ITT = intenție de tratament; Î = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat; RR = risc relativ

\*Stratificat în funcție de rasă în stadiul II-IIIa, stratificat în funcție de rasă și stadiu în stadiul IB-IIIa.

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru SFB evaluată de către investigator în populația ITT**



### Tratamentul NSCLC în stadiu avansat cu status pozitiv pentru ALK

#### *Pacienți netratați anterior*

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Alecensa au fost studiate într-un studiu clinic global de fază III, randomizat, deschis (BO28984, ALEX) la pacienți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care nu au fost tratați anterior. Anterior randomizării în studiu, a fost necesară testarea la nivel central a probelor tisulare prelevate de la toți pacienții, în vederea stabilirii pozitivității expresiei proteinei ALK, cu ajutorul testului imunohistochimic Ventana anti-ALK (D5F3).

În total, 303 pacienți au fost înrolați în studiul clinic de fază III, 151 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu crizotinib și 152 pacienți în brațul de tratament cu Alecensa, cărora li s-a administrat Alecensa pe cale orală, în doza recomandată de 600 mg, de două ori pe zi.



Scorul de performanță pentru Grupul de Oncologie Orientală Cooperantă ((SP ECOG) (0/1 versus 2)), rasa (asiatică versus non-asiatică) și metastazele la nivelul Sistemului Nervos Central (SNC) la momentul inițial (prezente versus absente) au constituit factori de stratificare în procesul de randomizare. Obiectivul principal al studiului a fost demonstrarea superiorității Alecensa comparativ cu crizotinib pe baza supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) conform evaluării investigatorului în funcție de criteriile Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) versiunea 1.1. Caracteristicile bolii și cele demografice ale pacienților la momentul inițial pentru brațul de tratament cu Alecensa au fost vârsta mediană de 58 de ani (54 ani pentru crizotinib), subiecți de sex feminin în proporție de 55% (58% pentru crizotinib), non-asiatici în proporție de 55% (54% pentru crizotinib), 61% nefumători (65% pentru crizotinib), 93% cu SP ECOG de 0 sau 1 (93% pentru crizotinib), 97% cu boală în stadiul IV (96% pentru crizotinib), 90% cu histologie de adenocarcinom (94% pentru crizotinib), 40% cu metastaze la nivel SNC la momentul inițial (38% pentru crizotinib) și 17% subiecți tratați anterior cu radioterapie la nivel SNC (14% pentru crizotinib).

Studiul și-a atins obiectivul principal la analiza primară, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, conform evaluării investigatorului. Datele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 5 și în curba Kaplan-Meier pentru SFP conform evaluării de către investigator, prezentate în Figura 2.

**Tabelul 5 Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea provenite din studiul BO28984 (ALEX)**

	<b>Crizotinib N=151</b>	<b>Alecensa N=152</b>
<b>Durata mediană a perioadei de monitorizare (luni)</b>	17,6 (interval 0,3 – 27,0)	18,6 (interval 0,5 – 29,0)
<b>Parametrul principal de evaluare a eficacității</b>		
SFP (INV)		
Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Valoare mediană (luni)	11,1	NE
[ÎÎ 95%]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
RR		0,47
[ÎÎ 95%]		[0,34, 0,65]
Valoare p stratificată log-rank		p <0,0001
<b>Parametri secundari de evaluare a eficacității</b>		
SFP (CIE)*		
Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Valoare mediană (luni)	10,4	25,7
[ÎÎ 95%]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
RR		0,50
[ÎÎ 95%]		[0,36; 0,70]
Valoare p stratificată log-rank		p < 0,0001

	<b>Crizotinib N=151</b>	<b>Alecensa N=152</b>
<b>Timpul până la progresia metastazelor SNC (CIE)*, **</b> Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)  RR de cauză specifică [Î 95%] Valoare p stratificată log-rank  Incidența cumulată pe 12 luni a progresiei metastazelor la nivel SNC (CIE) [Î 95%]	68 (45%)     41.4% [33,2; 49,4]	18 (12%)  0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001  9.4% [5,4; 14,7]
<b>RRO (INV)*, ***</b> Respondenți n (%) [Î 95%]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
<b>Supraviețuirea globală*</b> Numărul de pacienți cu evenimente, n (%) Valoare mediană (luni) [Î 95%]  RR [Î 95%]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
<b>Durata răspunsului (INV)</b> Valoare mediană (luni) [Î 95%]	N=114 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 NE [NE; NE]
<b>RRO- SNC la pacienții cu metastaze SNC măsurabile la momentul inițial</b> Respondenți SNC n (%) [Î 95%]  RC- SNC n (%)  DR- SNC, valoare mediană (luni) [Î 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]
<b>RRO- SNC la pacienții cu metastaze SNC măsurabile și nemăsurabile la momentul inițial (CIR)</b> Respondenți SNC n (%) [Î 95%]  SNC-RC n (%)  SNC-DR, valoare mediană (luni) [Î 95%]	N=58  15 (25,9%) [15,3; 39,0]  5 (9%)  3,7 [3,2, 6,8]	N=64  38 (59,4%) [46,4; 71,5]  29 (45%)  NE [17,3, NE]

\* Parametri secundari esențiali de evaluare a eficacității care sunt incluși testarea ierarhică

\*\* Analiză a riscurilor concurente în care progresia la nivel CNS, progresia sistemică și decesul reprezintă evenimente concurente

\*\*\* 2 pacienți din brațul cu crizotinib și 6 pacienți din brațul cu alectinib au prezentat RC

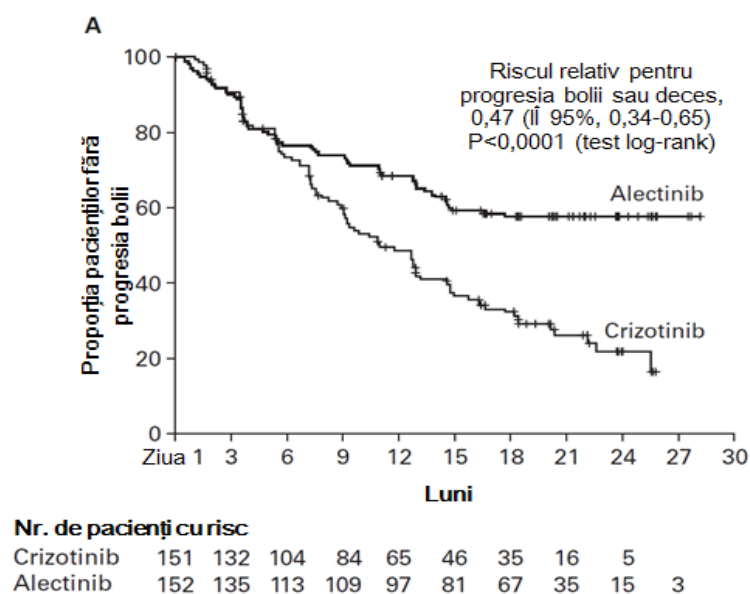
Î = interval de încredere; SNC = sistem nervos central; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului;

RR = risc relativ; CIE = comitet independent de evaluare; INV = investigator; NE = nu poate fi estimat;

RRO = rata de răspuns obiectiv; SFP= supraviețuirea fără progresia bolii;

Beneficiul reprezentat de SFP a fost concordant între pacienții cu metastaze la nivel SNC la momentul inițial (risc relativ (RR) = 0,40, interval de încredere (Î) 95%: 0,25-0,64, SFP mediană pentru brațul cu Alecensa = nu poate fi estimat (NE), Î 95%: 9,2-NE, SFP mediană pentru brațul cu crizotinib = 7,4 luni, Î 95%: 6,6-9,6) și cei fără metastaze la nivel SNC la momentul inițial (RR = 0,51, Î 95%: 0,33-0,80, SFP mediană pentru brațul cu Alecensa = NE, Î 95%: NE, NE, SFP mediană pentru brațul cu crizotinib = 14,8 luni, Î 95%: 10,8-20,3), indicând superioritatea beneficiului obținut cu Alecensa față de crizotinib, în ambele subgrupuri.

**Figura 2 Curba Kaplan Meier pentru SFP evaluată de INV în studiul clinic BO28984 (ALEX)**



#### *Pacienți tratați anterior cu crizotinib*

Siguranța și eficacitatea Alecensa la pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv tratați anterior cu crizotinib au fost studiate în două studii clinice de fază I/II (NP28673 și NP28761).

#### *NP28673*

Studiul NP28673 a fost un studiu de fază I/II, multicentric, cu un singur braț de tratament, efectuat la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv în stadiu avansat, care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu crizotinib. În afară de crizotinib, a fost posibil ca pacienții să fi utilizat anterior chimioterapie. În total, 138 de pacienți au fost incluși în etapa de fază II a studiului și li s-a administrat tratament oral cu Alecensa, în doza recomandată de 600 mg, de două ori pe zi.

Criteriul principal final a fost de a evalua eficacitatea tratamentului cu Alecensa în funcție de rata de răspuns obiectiv (RRO) conform evaluării Comitetului Independent de Evaluare (CIR) la nivel central, folosind RECIST versiunea 1.1 în cadrul populației generale (cu sau fără expunere anterioară la chimioterapie citotoxică). Al doilea criteriu principal a fost de a evalua RRO conform evaluării CIR central folosind RECIST 1.1 la pacienții cu expunere anterioară la chimioterapia citotoxică. O valoare mai mică a limitei de încredere pentru RRO estimat peste valoarea-prag pre-specificată de 35% va duce la obținerea unui rezultat semnificativ statistic.

Caracteristicile demografice ale pacienților au fost concordante cu cele ale unei populații de pacienți cu NSCLC ALK pozitiv. Caracteristicile demografice ale populației generale a studiului au fost: 67% de rasă caucaziană, 26% de rasă asiatică, 56% au fost femei, iar vârsta mediană a fost de 52 de ani. Majoritatea pacienților nu au fost vreodată fumători (70%). SP pentru ECOG la momentul inițial a fost de 0 sau 1 la 90,6% dintre pacienți și de 2 la 9,4% dintre pacienți. La momentul înrolării în studiu, 99% dintre pacienți au avut boală în stadiul IV, 61% au avut metastaze cerebrale și la 96% dintre pacienți tumorile au fost clasificate ca adenocarcinom. Dintre pacienții înrolați în studiu, 20% au

prezentat progresia bolii sub tratament numai cu crizotinib, iar 80% sub tratament cu crizotinib și cel puțin o schemă de chimioterapie.

#### *Studiul NP28761*

Studiul NP28761 a fost un studiu de fază I/II multicentric, cu un singur braț de tratament efectuat la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv în stadiu avansat, care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu crizotinib. În afară de crizotinib, a fost posibil ca pacienții să fi utilizat anterior chimioterapie. În total, 87 de pacienți au fost incluși în etapa de fază II a studiului și li s-a administrat tratament oral cu Alecensa, în doza recomandată de 600 mg de două ori pe zi.

Criteriul principal final a fost de a evalua eficacitatea tratamentului cu Alecensa în funcție de RRO conform evaluării CIR la nivel central folosind RECIST versiunea 1.1. O valoare mai mică a limitei de încredere pentru RRO estimat peste valoarea-prag pre-specificată de 35% va duce la obținerea unui rezultat semnificativ statistic.

Caracteristicile demografice ale pacienților au fost concordante cu cele ale unei populații de pacienți cu NSCLC ALK pozitiv. Caracteristicile demografice ale populației generale a studiului au fost: 84% au fost de rasă caucaziană, 8% de rasă asiatică, 55% au fost femei. Vârsta mediană a fost de 54 ani. Majoritatea pacienților nu au fost vreodată fumători (62%). SP pentru ECOG la momentul inițial a fost de 0 sau 1 la 89,7% dintre pacienți și de 2 la 10,3% dintre pacienți. La momentul înrolării în studiu, 99% dintre pacienți au avut boală în stadiul IV, 60% au avut metastaze cerebrale și la 94% dintre pacienți tumorile au fost clasificate ca adenocarcinom. Dintre pacienții înrolați în studiu, 26% au prezentat progresia bolii sub tratament numai cu crizotinib, iar 74% sub tratament cu crizotinib și cel puțin o schemă de chimioterapie.

Principalele rezultate privind eficacitatea provenite din studiile NP28673 și NP28761 sunt prezentate în Tabelul 6. Rezumatul analizei cumulate a criteriilor asociate SNC sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 6 Rezultate privind eficacitatea provenite din studiile NP28673 și NP28761**

	<b>NP28673 Alecensa 600 mg de două ori pe zi</b>	<b>NP28761 Alecensa 600 mg de două ori pe zi</b>
<b>Durata mediană a perioadei de monitorizare (luni)</b>	21 (interval 1 – 30)	17 (interval 1 – 29)
<b>Parametri principali de evaluare a eficacității</b>		
RRO (CIR) în cadrul populației RE Pacienți cu răspuns N (%) [Î 95%]	N=122 <sup>a</sup> 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	N = 67 <sup>b</sup> 35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
RRO (CIR) în rândul pacienților tratați anterior cu chimioterapie Pacienți cu răspuns N (%) [Î 95%]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
<b>Parametri secundari de evaluare a eficacității</b>		
DR (CIR) Număr de pacienți care au prezentat evenimente N (%) Mediana (luni) [Î 95%]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2, 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9, NE]
SFP (CIR) Număr de pacienți care au prezentat evenimente N (%) Durată mediană (luni) [Î 95%]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6, 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3, 12,6]

Î = interval de încredere; DR = durata răspunsului; CIR = comitet independent de evaluare; NE = Nu poate fi estimat; RRO = rata de răspuns obiectiv; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RE = cu răspuns evaluabil

<sup>a</sup> Au existat 16 pacienți care nu au avut boală evaluabilă la momentul inițial conform CIR și nu au fost incluși în populația cu răspuns evaluabil de către CIR.

<sup>b</sup> Au existat 20 de pacienți care nu au avut boală evaluabilă la momentul inițial conform CIR și nu au fost incluși în populația cu răspuns evaluabil de către CIR

Rezultatele privind RRO din studiile NP28673 și NP28761 au fost concordante pentru subgrupuri stabilite în funcție de caracteristici inițiale ale pacienților, cum sunt vârsta, sexul, rasa, SP pentru ECOG, prezența metastazelor la nivelul SNC și utilizarea anterioară a chimioterapiei, mai ales având în vedere numărul mic de pacienți din unele subgrupuri.

**Tabelul 7 Rezumatul analizei cumulate a criteriilor SNC din studiile NP28673 și NP28761**

Parametri SNC (NP28673 și NP28761)	Alecensa 600 mg de două ori pe zi
<b>Pacienți cu leziuni măsurabile la nivelul SNC la momentul inițial</b>	N= 50
RRO SNC (CIR)	
Pacienți cu răspuns (%)	32 (64,0%)
[Î 95%]	[49,2% - 77,1%]
Răspuns complet	11 (22,0%)
Răspuns parțial	21 (42,0%)
<b>DR SNC (CIR)</b>	N=32
Număr de pacienți care au prezentat evenimente (%)	18 (56,3%)
Mediana (luni)	11,1
[Î 95%]	[7,6 - NE]

Î = interval de încredere; DR = durata răspunsului; CIR = comitet independent de evaluare; RRO = rata de răspuns obiectiv; NE = nu poate fi estimat.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Alecensa la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul pulmonar (cu și fără celule mici) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii farmacocinetici ai alectinib și ai metabolitului său activ major (M4) au fost caracterizați la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv și la voluntari sănătoși. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, media geometrică (coeficient de variație %) la starea de echilibru pentru  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și  $ASC_{0-12hr}$  pentru alectinib au fost de aproximativ 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) și, respectiv, 7430 ng\*h/ml (45,7%). Media geometrică la starea de echilibru pentru  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și  $ASC_{0-12hr}$  pentru M4 au fost de aproximativ 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) și, respectiv, 2810 ng\*h/ml (45,9%).

### Absorbție

După administrarea orală a 600 mg de două ori pe zi, împreună cu alimente, la pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv, alectinib a fost absorbit, atingând  $T_{max}$  după aproximativ 4 - 6 ore.

Starea de echilibru pentru alectinib este atinsă în interval de 7 zile în condițiile administrării continue de 600 mg de două ori pe zi. Raportul de acumulare pentru schema de administrare de două ori pe zi în doză de 600 mg a fost de aproximativ 6 ori mai mare. Analiza de FC populațională susține proporționalitatea în funcție de doză a alectinib, pentru intervalul de doze cuprins între 300 - 900 mg în condițiile administrării cu alimente.

Biodisponibilitatea absolută a alectinib capsule a fost de 36,9% (Î 90%: 33,9%, 40,3%) în condițiile administrării împreună cu alimente la voluntari sănătoși.

După o doză orală unică de 600 mg administrată împreună cu o masă bogată în calorii și grăsimi, expunerea la alectinib și M4 a crescut de aproximativ 3 ori raportat la administrarea în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Alectinib și metabolitul său major M4 se leagă în proporție înaltă de proteinele plasmatice umane (>99%), independent de concentrația substanței active. *In vitro*, valorile medii ale raportului concentrație sangvină:concentrație plasmatică pentru alectinib și M4 sunt de 2,64 și respectiv, 2,50, la concentrații semnificative din punct de vedere clinic.

Media geometrică pentru volumul de distribuție la starea de echilibru ( $V_{ss}$ ) pentru alectinib după administrarea intravenoasă (i.v.) a fost de 475 l, indicând distribuția extensivă la nivel tisular.

Pe baza datelor observate *in vitro*, alectinib nu este substrat al P-gp. Alectinib și M4 nu sunt substraturi ale BCRP sau ale polipeptidului de transport al anionilor organici (OATP) 1B1/B3.

### Metabolizare

Studiile *in vitro* privind metabolizarea au demonstrat că izoenzima CYP3A4 este principala izoformă a CYP care mediază metabolizarea alectinib și a metabolitului său major M4, estimându-se o contribuție de 40-50% la metabolizarea alectinib. Rezultatele din studiul privind absorbția, distribuția, metabolizarea și căile de excreție la om au demonstrat că alectinib și M4 au fost principalele componente circulante din plasmă, cu 76% din radioactivitatea totală din plasmă. Media geometrică a raportului metabolit/substanță nemodificată la starea de echilibru este de 0,399.

Metabolitul M1b a fost depistat ca metabolit minor *in vitro* și în plasma umană la voluntari sănătoși. Este posibil ca formarea metabolitului M1b și a izomerului său minor M1a să fie catalizată de o combinație de izoenzime CYP (inclusiv izoenzime diferite de izoenzima CYP3A) și de enzima aldehid dehidrogenază (ALDH).

Studiile *in vitro* indică faptul că, la concentrații relevante din punct de vedere clinic, nici alectinib, nici metabolitul său activ major (M4) nu au acțiune inhibitorie asupra izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. *In vitro*, La concentrații relevante din punct de vedere clinic, Alectinib nu a avut acțiune inhibitorie asupra OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 sau OCT2.

### Eliminare

După administrarea orală a unei doze de alectinib marcat  $^{14}\text{C}$  la voluntari sănătoși, doza radioactivă a fost excretată majoritatea în materiile fecale (valoare medie a recuperării 97,8%), excreția urinară fiind minimă (valoare medie a recuperării 0,46%). În materiile fecale, 84% și 5,8% din doză a fost excretată sub formă nemodificată de alectinib sau, respectiv, M4.

Pe baza unei analize de FC populațională, clearance-ul aparent (Cl/F) al alectinib a fost de 81,9 l/oră. Media geometrică a estimărilor individuale privind timpul de înjumătățire prin eliminare pentru alectinib a fost de 32,5 ore. Valorile corespunzătoare pentru M4 au fost de 217 l/oră și, respectiv, 30,7 ore.

### Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

Cantități neglijabile de alectinib și de metabolit activ M4 sunt excretate nemodificate în urină (< 0,2% din doză). Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, valorile de expunere la alectinib și M4 au fost similare la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată și la cei cu funcție renală normală. Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### Insuficiență hepatică

Deoarece eliminarea alectinib se realizează predominant prin metabolizare hepatică, insuficiența hepatică poate crește concentrația plasmatică a alectinib și/sau a metabolitului său major M4. Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, valorile de expunere la alectinib și M4 au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și funcție hepatică normală.

După administrarea orală a unei singure doze de alectinib de 300 mg la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)  $C_{max}$  în cazul alectinib a avut aceeași valoare și  $ASC_{inf}$  a fost de 2,2-ori mai mare, comparativ cu aceeași parametri la subiecții sănătoși corespunzători.  $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$  corespunzătoare M4 s-a redus cu 39% și, respectiv 34%, rezultând o expunerea asociată a alectinib și M4 ( $ASC_{inf}$ ) de 1,8-ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători.

Studiul privind insuficiența hepatică a inclus, de asemenea, un grup cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și a fost observată o creștere modestă la expunerea asociată la alectinib în acest grup, comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători. Cu toate acestea, în general, pacienții din grupul

Child-Pugh B, nu prezintă valori anormale ale bilirubinei, albuminei sau a timpului de protrombină, indicând faptul că ei nu pot fi pe deplin reprezentativi pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată cu capacitate metabolică scăzută.

#### Efectul vârstei, greutății corporale, rasei și sexului

Vârsta, greutatea corporală, rasa și sexul nu au avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice la alectinib și M4. Pacienții înrolați în studiile clinice au avut greutatea corporală între 36,9-123 kg. Datele privind pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale (>130 kg) nu sunt disponibile (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga potențialul carcinogen al alectinib.

#### Mutagenitate

Alectinib nu a prezentat efecte mutagene *in vitro* la testul de depistare a mutațiilor de reversie bacteriene (Ames), însă a indus o ușoară creștere a aberațiilor numerice la testul citogenetic *in vitro* folosind celule pulmonare de hamster chinezesc (CHL) cu activare metabolică, și a micronucleilor într-un test de micronucleu pe măduvă de șobolan. Mecanismul inducerii micronucleului a fost segregarea anormală a cromozomilor (aneugenitate) și nu un efect clastogen asupra cromozomilor.

#### Afectarea fertilității

Nu s-au efectuat studii la animale privind fertilitatea pentru a evalua efectul alectinib. Nu s-au observat reacții adverse asupra organelor de reproducere la niciunul dintre sexe în studiile privind toxicologia generală. Aceste studii au fost efectuate la șobolani și maimuțe la valori de expunere egale sau mai mari de 2,6, și respectiv, 0,5 ori, decât valoarea de expunere la om, determinat conform ariei de sub curbă (ASC), corespunzător dozei recomandate de 600 mg de două ori pe zi.

#### Teratogenitate

Alectinib a provocat toxicitate embrio-fetală la femele gestante de șobolan și iepure. La femele gestante de șobolan, alectinib a provocat pierdere embrio-fetală (avort spontan) la expuneri echivalente cu de 4,5 ori valoarea de expunere la om conform ASC și fetus de dimensiuni mici cu retard de osificare și anomalii minore de organ la expuneri echivalente cu de 2,7 ori valoarea de expunere la om conform ASC. La femele gestante de iepure, alectinib a provocat pierdere embrio-fetală, fetus de dimensiuni mici și incidență crescută a variațiilor scheletice la expuneri echivalente cu de 2,9 ori valoarea de expunere la om conform ASC la doza recomandată.

#### Alte informații

Alectinib absoarbe lumina ultravioletă (UV) între 200 și 400 nm și a demonstrat potențial fototoxic într-un test *in vitro* de evaluare a siguranței privind fotosensibilitatea în culturi murine de fibroblaști după iradiere cu UVA.

Organele țintă la șobolan și maimuță la valori de expunere relevante din punct de vedere clinic în studiile de toxicologie cu doze repetate au inclus, însă nu s-au limitat la sistemul eritroid, tractul digestiv și sistemul hepatobiliar.

Anomalii ale morfologiei eritrocitelor au fost observate la valori de expunere egale sau mai mari cu 10-60% decât valoarea de expunere la om pe baza ASC pentru doza recomandată. Extensia zonei proliferative în mucoasa gastro-intestinală (GI) la ambele specii a fost observată la valori de expunere egale sau mai mari cu 20-120% decât valoarea de expunere la om pe baza ASC pentru doza recomandată. Creșterea valorilor fosfatazei alcaline (ALP) hepatice și bilirubinei directe, dar și vacuolizarea/degenerarea/necroza epiteliului ductului biliar și creștere în volum/necroză focală a hepatocitelor au fost observate la șobolani și/sau maimuțe la valori de expunere egale sau mai mari cu 20-30% decât valoarea de expunere la om pe baza ASC pentru doza recomandată.



Un ușor efect hipotensiv a fost observat la maimuțe, la valori de expunere similare celor relevante din punct de vedere clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat  
Hidroxipropilceluloză  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu  
Carmeloză calcică

#### Învelișul capsulei

Hipromeloză  
Caragenan  
Clorură de potasiu  
Dioxid de titan (E171)  
Amidon de porumb  
Ceară de carnauba

#### Cerneala de inscripționare

Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)  
Ceară de carnauba  
Șelac alb  
Gliceril monooleat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

#### Blistere

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

#### Flacoane

A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din aluminiu/aluminiu (PA/Alu/PVC/Alu) care conțin 8 capsule.  
Mărimea ambalajului: 224 (4 cutii a câte 56) capsule.

Flacon HDPE cu închidere securizată pentru copii și cu un desicant inclus.  
Mărimea ambalajului: 240 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1169/001  
EU/1/16/1169/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 februarie 2017  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 Iulie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
GERMANIA

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

### • Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

## D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

### • Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### • Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua suplimentar eficacitatea Alecensa ca monoterapie în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu NSCLC în stadiul IB ( $\geq 4$ cm) – IIIA, cu status al bolii pentru ALK pozitiv după rezecția completă a tumorii, DAPP trebuie să depună următoarele rezultate din studiul BO40336:	
• Rezultatele actualizate descriptive ale SFB și ale SG	Q3 2025
• Rezultatele urmăririi supraviețuirii la 5 ani	Q3 2027



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE PENTRU BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alecensa 150 mg capsule  
alectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

224 (4 cutii a câte 56) capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1169/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

alecensa

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alecensa 150 mg capsule  
alectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

56 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1169/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

alecensa

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alecensa 150 mg capsule  
alectinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE PENTRU FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alecensa 150 mg capsule  
alectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

240 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1169/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

alecensa

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETĂ PENTRU FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alecensa 150 mg capsule  
alectinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

240 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1169/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Alecensa 150 mg capsule** alectinib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Alecensa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Alecensa
3. Cum să luați Alecensa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Alecensa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Alecensa și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Alecensa**

Alecensa este un medicament pentru tratamentul cancerului, care conține substanța activă alectinib.

##### **Pentru ce se utilizează Alecensa**

Alecensa este utilizat pentru tratamentul adulților cu un tip de cancer de plămân denumit „cancer pulmonar fără celule mici” („NSCLC”) care este „pozitiv pentru ALK” – aceasta înseamnă că celulele din cancerul dumneavoastră au un defect al unei gene care produce o enzimă denumită fuziunea ALK (kinaza din limfomul anaplastic), vezi mai jos „Modul în care acționează Alecensa”.

Alecensa vă poate fi prescris:

- ca tratament post chirurgical (adjuvant) după îndepărtarea cancerului dumneavoastră, sau
- ca prim tratament pentru cancerul dumneavoastră de plămân care s-a răspândit în alte părți ale corpului (avansat) sau dacă ați fost tratat anterior cu un medicament conținând „crizotinib”.

##### **Modul în care acționează Alecensa**

Alecensa blochează acțiunea unei enzime denumite „tirozin kinaza ALK”. Formele acestei enzime care prezintă anomalii (care sunt consecința prezenței defectului genei care o produce) ajută la stimularea creșterii celulelor afectate de cancer. Alecensa poate încetini sau opri creșterea tumorii dumneavoastră și poate preveni reapariția tumorii după îndepărtarea chirurgicală. De asemenea, poate ajuta la reducerea în dimensiuni a tumorii dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la modul în care acționează Alecensa sau la motivul pentru care vi s-a prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Alecensa

### Nu luați Alecensa

- dacă sunteți alergic la alectinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Înainte să luați Alecensa, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte să luați Alecensa:

- dacă ați avut vreodată probleme ale stomacului sau intestinului, cum ar fi perforație la nivelul stomacului sau intestinelor sau dacă aveți afecțiuni care provoacă inflamație în interiorul abdomenului (diverticulită) sau în cazul în care cancerul s-a răspândit în interiorul abdomenului (metastaze). Este posibil ca Alecensa să crească riscul de perforație a peretelui intestinal.
- dacă aveți o problemă moștenită, denumită „intoleranță la galactoză“, „deficit congenital de lactază“ sau „malabsorbție a glucozei-galactozei“.

Înainte să luați Alecensa, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur.

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome după ce ați luat Alecensa, discutați imediat cu medicul dumneavoastră:

- dacă aveți dureri severe de stomac sau abdominale, febră, frisoane, greață, vărsături sau rigiditate abdominală sau balonare, acestea ar putea fi simptome ale unei perforații în peretele intestinului.

Alecensa poate provoca reacții adverse despre care trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră. Acestea includ:

- vătămarea ficatului (hepatotoxicitate). Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înainte să începeți tratamentul, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 3 luni ale tratamentului dumneavoastră și mai rar după aceea. Acestea vor fi efectuate pentru a verifica dacă aveți probleme la nivelul ficatului pe durata tratamentului cu Alecensa. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre semnele următoarele: îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, durere în partea dreaptă a burții, urină închisă la culoare, mâncărimi ale pielii, senzație mai redusă de foame decât în mod obișnuit, greață sau vărsături, senzație de oboseală, sângerări sau vânătăi care apar cu mai mare ușurință decât în mod obișnuit.
- bătăi rare ale inimii (bradicardie).
- inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită). Alecensa poate determina creștere în volum la nivelul plămânilor (inflamația) severă sau care pune în pericol viața pe durata tratamentului. Semnele pot fi similare celor prin care se manifestă cancerul de plămân. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice semne noi sau agravate, inclusiv dificultăți respiratorii, scurtare a respirației sau tuse însoțită sau nu de mucozități sau febră.
- durere intensă, sensibilitate și slăbiciune la nivelul mușchilor (mialgie). Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge cel puțin o dată la 2 săptămâni în prima lună și ori de câte ori este necesar pe durata tratamentului cu Alecensa. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă confrunțați cu semne nou apărute sau cu agravarea semnelor de probleme la nivelul mușchilor, inclusiv durere de mușchi care nu are o cauză explicabilă sau durere care nu dispare, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor.
- distrugere anormală a celulelor roșii (anemie hemolitică). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți obosit, slăbit sau aveți senzația de scurtare a respirației.

Fiți atenți la acestea pe durata tratamentului cu Alecensa. Vezi „Reacții adverse“ la pct. 4 pentru informații suplimentare.

### **Sensibilitate la lumina soarelui**

Evitați să vă expuneți la soare pentru întreaga perioadă de timp cât luați tratamentul cu Alecensa și timp de 7 zile după încheierea acestuia. Trebuie să vă aplicați o cremă de protecție solară și balsam de buze cu un factor de protecție solară (SPF) de minimum 50 pentru a ajuta la prevenirea arsurilor solare.

### **Teste și analize**

Pe durata tratamentului cu Alecensa, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înainte să începeți tratamentul, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 3 luni ale tratamentului dumneavoastră și mai rar după aceea. Acestea vor fi efectuate pentru a verifica dacă aveți probleme la nivelul ficatului sau mușchilor pe durata tratamentului cu Alecensa.

### **Copii și adolescenți**

Alecensa nu a fost studiat la copii și adolescenți. Nu utilizați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Alecensa împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante medicinale. Acest lucru este necesar deoarece Alecensa poate influența acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența acțiunea Alecensa.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, în special, oricare dintre următoarele medicamente:

- digoxină, un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor de inimă
- dabigatran etexilat, un medicament utilizat pentru tratamentul cheagurilor de sânge
- metotrexat, un medicament utilizat pentru tratamentul inflamației severe a articulațiilor, cancerului și bolii de piele psoriazis
- nilotinib, un medicament utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer
- lapatinib, un medicament utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer de sân
- mitoxantronă, un medicament utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer sau a sclerozei multiple (o boală care afectează sistemul nervos central și în care se deteriorează stratul protector din jurul celulelor nervoase)
- everolimus, un medicament utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer sau pentru a preveni respingerea de către sistemul imunitar al organismului a organului transplantat
- sirolimus, un medicament utilizat pentru a preveni respingerea de către sistemul imunitar al organismului a organului transplantat
- topotecan, un medicament utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer
- medicamente utilizate pentru tratamentul sindromului imunodeficienței umane dobândite/virusul imunodeficienței umane (SIDA/HIV) (de exemplu, ritonavir, saquinavir)
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor. Acestea includ medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (antifungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) și medicamente pentru tratamentul infecțiilor cu anumite tipuri de bacterii (antibiotic cum este telitromicina)
- sunătoare, o plantă medicinală utilizată în tratamentul depresiei
- medicamente utilizate pentru a împiedica apariția crizelor și convulsiilor (antiepileptice cum sunt fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital)
- medicamente utilizate în tratamentul tuberculozei (de exemplu, rifampicină, rifabutină)
- nefazodonă, medicament utilizat pentru tratamentul depresiei

## **Contraceptive orale**

Dacă luați Alecensa în timp ce utilizați contraceptive orale, este posibil ca eficacitatea acestora din urmă să scadă.

## **Alecensa împreună cu alimente și băuturi**

Adresați-vă medicului sau farmacistului dacă beți suc de grepfrut sau mâncați grepfrut sau portocale de Sevilla în timpul tratamentului cu Alecensa, deoarece acestea pot determina modificări ale cantității de Alecensa din corpul dumneavoastră.

## **Contracepția, sarcina și alăptarea**

### **Contracepție – informații pentru femei**

- Nu trebuie să rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode de contracepție foarte eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 5 săptămâni după oprirea acestuia. Dacă luați Alecensa în timp ce utilizați contraceptive orale, este posibil ca eficacitatea acestora din urmă să scadă.

### **Contracepție – informații pentru bărbați**

- Nu trebuie să deveniți tatăl unui copil în timp ce luați acest medicament. Dacă partenera dumneavoastră poate să rămână gravidă, trebuie să utilizați metode de contracepție foarte eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după oprirea acestuia.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele adecvate de contracepție pentru dumneavoastră și partenerul dumneavoastră.

## **Sarcina**

- Nu luați Alecensa dacă sunteți gravidă, deoarece poate avea efecte nocive asupra copilului dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului sau în interval de 5 săptămâni după administrarea ultimei doze, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă pe durata tratamentului sau în interval de 3 luni după administrarea ultimei doze, spuneți imediat medicului dumneavoastră și partenera dumneavoastră trebuie să solicite recomandări.

## **Alăptarea**

- Nu alăptați pe durata tratamentului cu acest medicament, deoarece nu se știe dacă Alecensa poate trece în laptele matern și astfel poate avea efecte nocive pentru copilul dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Trebuie să fiți extrem de atent atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje deoarece vă puteți confrunta cu probleme de vedere sau bătăi mai rare ale inimii sau scăderea tensiunii arteriale care pot duce la leșin sau amețeli pe durata tratamentului cu Alecensa.

## **Alecensa conține lactoză**

Alecensa conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că nu aveți capacitatea de a tolera sau digera anumite zaharuri, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

## **Alecensa conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 48 mg (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) per doză zilnică recomandată (1200 mg). Acesta este echivalent cu 2,4% din doza maximă zilnică recomandată sodiu din dieta unui adult.

### **3. Cum să luați Alecensa**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

#### **Doza recomandată**

- Doza recomandată este de 4 capsule (600 mg) de două ori pe zi.
- Aceasta înseamnă că veți lua în total 8 capsule (1200 mg) în fiecare zi.

Dacă prezentați afecțiuni severe la nivelul ficatului înainte de începerea tratamentului cu Alecensa:

- Doza recomandată este de 3 capsule (450 mg) de două ori pe zi.
- Aceasta înseamnă că luați un total de 6 capsule (900 mg) în fiecare zi.

Uneori, medicul dumneavoastră vă poate scădea doza, vă poate opri tratamentul pentru un scurt interval de timp sau vă poate opri permanent tratamentul dacă vă simțiți rău.

#### **Mod de administrare**

- Alecensa se administrează pe cale orală. Înghițiți fiecare capsulă întreagă. Nu desfaceți sau dizolvați capsulele.
- Trebuie să luați Alecensa împreună cu alimente.

#### **Dacă aveți vărsături după ce luați Alecensa**

Dacă aveți vărsături după ce luați o doză de Alecensa, nu luați o altă doză, ci pur și simplu luați doza următoare la momentul obișnuit.

#### **Dacă luați mai mult Alecensa decât trebuie**

Dacă luați mai mult Alecensa decât trebuie, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului și acest prospect.

#### **Dacă uitați să luați Alecensa**

- Dacă au rămas mai mult de 6 ore până la administrarea următoarei doze, luați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă au rămas mai puțin de 6 ore până la administrarea următoarei doze, nu administrați doza uitată. Apoi luați doza următoare la momentul obișnuit.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

#### **Dacă încetați să luați Alecensa**

Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați Alecensa de două ori pe zi atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea în cazul utilizării acestui medicament. Unele reacții adverse pot fi grave.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse.** Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza, vă poate opri tratamentul pentru un scurt interval de timp sau vă poate opri permanent tratamentul:

- Semne nou apărute sau agravate incluzând dificultate la respirație, scurtare a respirației sau tuse productivă sau nu, sau febră – semnele pot fi asemănătoare celor asociate cancerului de plămân pe care îl aveți (semne posibile ale inflamației plămânului – pneumonită). Tratamentul cu Alecensa poate determina inflamație a plămânilor severă sau care pune viața în pericol.
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, durere în partea dreaptă a abdomenului, urină de culoare închisă, mâncărime a pielii, scăderea poftei de mâncare, greață sau vărsături, senzație de oboseală, sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod obișnuit (semne posibile ale unor probleme cu ficatul)
- Semne nou apărute sau agravate ale unor probleme musculare, inclusiv dureri musculare inexplicabile sau durere musculară care nu dispare, sensibilitate sau slăbiciune (semne posibile ale unor probleme musculare)
- Leșin, amețeli și scădere a tensiunii arteriale (semne posibile ale scăderii frecvenței bătăilor inimii)
- Senzație de oboseală, slăbiciune sau scurtare a respirației (semne potențiale ale unei distrugerii anormale a celulelor roșii, cunoscută sub numele de anemie hemolitică).

#### Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):**

- rezultate anormale ale analizelor de sânge prin care se verifică dacă există probleme la nivelul ficatului (valori mari ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei și bilirubinei)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge prin care se verifică dacă există leziuni musculare (valoare mare a creatinfosfokinazei)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge prin care se verifică dacă există boli hepatice sau tulburări la nivel osos (valoare mare a fosfatazei alcaline)
- vă puteți simți obosit, slăbit sau puteți avea senzația de scurtare a respirației din cauza scăderii numărului de celule roșii în sânge, cunoscută ca anemie
- vărsături – dacă aveți vărsături după ce luați o doză de Alecensa, nu luați o altă doză, ci pur și simplu luați doza următoare la momentul obișnuit
- constipație
- diaree
- greață
- erupție trecătoare pe piele
- tumefiere cauzată de acumulare de lichide în organism (edem)
- creștere în greutate

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- rezultate anormale ale analizelor de sânge prin care se verifică funcția rinichilor (valoare mare a creatininei)
- inflamație a mucoasei de la nivelul gurii
- sensibilitate la lumina soarelui – evitați să vă expuneți la soare pentru întreaga perioadă de timp cât luați tratamentul cu Alecensa și timp de 7 zile după încheierea acestuia. Trebuie să vă aplicați o cremă cu protecție solară și balsam de buze cu un factor de protecție solară de minimum 50 pentru a ajuta la prevenirea arsurilor solare.
- modificări ale gustului
- probleme cu vederea, incluzând vedere încețoșată, pierdere a vederii, pete negre sau pete albe în câmpul vizual și vedere dublă
- creștere a valorilor acidului uric în sânge (hiperuricemie).

**Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):**

- probleme la nivelul rinichilor, incluzând pierderea rapidă a funcției rinichilor (insuficiență renală acută)

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Alecensa**

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj și pe blister sau pe flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Dacă Alecensa este ambalat în blistere, păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Dacă Alecensa este ambalat în flacoane, păstrați în ambalajul original și țineți flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.



## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Alecensa

- Substanța activă este alectinib. Fiecare capsulă conține clorhidrat de alectinib echivalent cu alectinib 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - *Conținutul capsulei:* lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Alecensa conține lactoză“), hidroxipropilceluloză, laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2 „Alecensa conține sodiu“), stearat de magneziu și carmeloză calcică
  - *Învelișul capsulei:* hipromeloză, caragenan, clorură de potasiu, dioxid de titan (E171), amidon de porumb și ceară de carnauba
  - *Cerneala de inscripționare:* oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), lac de aluminiu indigo carmin (E132), ceară de carnauba, șelac alb și gliceril monooleat.

### Cum arată Alecensa și conținutul ambalajului

Capsulele Alecensa sunt de culoare albă, inscripționate cu „ALE” cu cerneală neagră pe cap și cu „150 mg”, cu cerneală neagră pe corpul capsulei.

Capsulele sunt ambalate în blistere și sunt disponibile în cutii care conțin 224 capsule (4 cutii a câte 56). Capsulele sunt, de asemenea, disponibile în flacoane din plastic care conțin 240 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

### Fabricantul

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.