

**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ALECENSA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ALECENSA.

**ALECENSA® (alectinib) cápsulas, para uso oral**  
**Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015**

-----**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**-----

Indicaciones y uso (1.1) 04/2024  
Dosificación y administración (2.1, 2.2, 2.3) 04/2024  
Advertencias y precauciones (5) 04/2024

-----**INDICACIONES Y USO**-----

ALECENSA es un inhibidor de cinasa indicado para:

- tratamiento adyuvante en pacientes adultos tras la resección tumoral de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) positivo para la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), detectado mediante una prueba aprobada por la FDA. (1.1)
- tratamiento de pacientes adultos con CPCNP metastásico positivo para la ALK, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA. (1.2)

-----**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**-----

600 mg por vía oral, dos veces al día. Administrar ALECENSA con alimentos. (2.2)

-----**FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**-----

Cápsulas: 150 mg (3)

-----**CONTRAINDICACIONES**-----

Ninguna. (4)

-----**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----

- Hepatotoxicidad: Monitorear los análisis de laboratorio hepáticos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego una vez al mes y según esté clínicamente indicado, con análisis más frecuentes en pacientes que desarrollen elevaciones de las transaminasas y la bilirrubina. En caso de elevaciones graves de la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) o la bilirrubina, interrumpir ALECENSA y luego reducir la dosis, o discontinuarlo de forma permanente. (2.4, 5.1)

- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis: Interrumpir ALECENSA de inmediato en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis y discontinuar de forma permanente si no se han identificado otras posibles causas de la EPI/neumonitis. (2.4, 5.2)
- Insuficiencia renal: Interrumpir ALECENSA en caso de insuficiencia renal grave, luego reanudar ALECENSA a una dosis reducida una vez alcanzada la recuperación, o discontinuarlo de forma permanente (2.4, 5.3).
- Bradicardia: Monitorear regularmente la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Si es sintomática, interrumpir ALECENSA y luego reducir la dosis, o discontinuarlo de forma permanente. (2.4, 5.4)
- Mialgia grave y elevación de la creatina fosfoquinasa (CK): Evaluar la CK cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y en pacientes que informen dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables. En caso de elevaciones graves de la CK, interrumpir la dosis y luego reanudarla, o reducirla. (2.4, 5.5)
- Anemia hemolítica: Si hay sospechas de anemia hemolítica, interrumpir el tratamiento con ALECENSA. Si se confirma la anemia hemolítica, considere reanudar el tratamiento a una dosis reducida una vez resuelta la condición o discontinuarlo de forma permanente. (5.6)
- Toxicidad embriofetal: ALECENSA puede causar daño fetal. Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para el feto e indicarles el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.7, 8.1, 8.3)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 20\%$ ) fueron hepatotoxicidad, estreñimiento, fatiga, mialgia, edema, erupción cutánea y tos. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

-----**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**-----

Lactancia: No amamantar. (8.2)

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y ver el prospecto aprobado por la FDA.**

**Revisión: 04/2024**

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Tratamiento adyuvante del CPCNP positivo para la ALK reseccionado
- 1.2 Tratamiento del CPCNP metastásico positivo para la ALK

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosificación y administración
- 2.3 Dosis recomendada para insuficiencia hepática
- 2.4 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

**3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis
- 5.3 Insuficiencia renal
- 5.4 Bradicardia
- 5.5 Mialgia grave y elevación de la creatina fosfoquinasa (CK)
- 5.6 Anemia hemolítica
- 5.7 Toxicidad embriofetal

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Tratamiento adyuvante del CPCNP positivo para la ALK reseccionado
- 14.2 Tratamiento del CPCNP metastásico positivo para la ALK

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) positivo para la ALK resecado

ALECENSA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos tras la resección tumoral de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) positivo para la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), detectado mediante una prueba aprobada por la FDA [ver *Dosificación y administración (2.1)*].

### 1.2 Tratamiento del CPCNP metastásico positivo para la ALK

ALECENSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP metastásico positivo para la ALK, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA [ver *Dosificación y administración (2.1)*].

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Selección de pacientes

La selección de pacientes con tumores resecables aptos para el tratamiento adyuvante del CPCNP con ALECENSA se basa en la determinación positiva de ALK en el tejido tumoral [ver *Indicaciones y uso (1.1)* y *Estudios clínicos (14.1)*].

La selección de pacientes para el tratamiento del CPCNP metastásico con ALECENSA se basa en la determinación positiva de ALK en muestras de tejido tumoral o plasma [ver *Indicaciones y uso (1.2)* y *Estudios clínicos (14.2)*]. Si no se detectan reordenamientos en la ALK en una muestra de plasma, se debe analizar el tejido tumoral, si es posible.

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de reordenamientos en la ALK en casos de CPCNP está disponible en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

### 2.2 Dosificación y administración

La Tabla 1 muestra la información de dosificación recomendada para el tratamiento con ALECENSA.

**Tabla 1: Dosis recomendada de ALECENSA y duración del tratamiento**

Indicación	Dosis recomendada de ALECENSA	Duración
Tratamiento adyuvante del CPCNP resecado	600 mg por vía oral dos veces al día, con alimentos [ver <i>Farmacología clínica (12.3)</i> ]	Por un período total de 2 años o hasta que se produzca la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
CPCNP metastásico		Hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tragar las cápsulas enteras; no abrir ni disolver el contenido de la cápsula.</li><li>• Si se omite una dosis de ALECENSA o se producen vómitos después de tomar una dosis de ALECENSA, se debe tomar la siguiente dosis a la hora programada.</li></ul>		

### 2.3 Dosis recomendada para insuficiencia hepática

La dosis recomendada de ALECENSA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 450 mg por vía oral, dos veces al día [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

## 2.4 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

La Tabla 2 muestra el régimen de reducción de dosis de ALECENSA.

**Tabla 2: Régimen de reducción de dosis de ALECENSA**

Régimen de reducción de dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg por vía oral, dos veces al día
Primera reducción de la dosis	450 mg por vía oral, dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	300 mg por vía oral, dos veces al día

Discontinuar si el paciente no puede tolerar la dosis de 300 mg dos veces al día.

La Tabla 3 muestra las recomendaciones para modificar la dosis de ALECENSA en caso de reacciones adversas.

**Tabla 3: Modificaciones de la dosis de ALECENSA por reacciones adversas**

Criterio <sup>a</sup>	Modificación de la dosis de ALECENSA
Elevación de la ALT o la AST que supera 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) <u>con</u> un nivel de bilirrubina total inferior o igual a 2 veces el LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperar el valor inicial o un valor menor o igual a 3 veces el LSN; luego, reanudar a una dosis reducida según la Tabla 2.
Elevación de la ALT o la AST que supera 3 veces el LSN <u>con</u> una elevación de la bilirrubina total superior a 2 veces el LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Discontinuar ALECENSA de forma permanente.
Elevación de la bilirrubina total superior a 3 veces el LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperar el valor inicial o un valor menor o igual a 1.5 veces el LSN; luego, reanudar a una dosis reducida según la Tabla 2.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Discontinuar ALECENSA de forma permanente.
Insuficiencia renal de grado 3	Interrumpir temporalmente hasta recuperar un valor de creatinina sérica menor o igual a 1.5 veces el LSN; luego, reanudar a una dosis reducida.
Insuficiencia renal de grado 4	Discontinuar ALECENSA de forma permanente.
Bradicardia sintomática	Interrumpir ALECENSA hasta recuperar una bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior. Si se identifica y discontinúa un medicamento concomitante que haya contribuido a la condición o si se modifica su dosis, reanudar ALECENSA a la dosis anterior una vez que se recupere una bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior. Si no se identifica ningún medicamento concomitante que haya contribuido a la condición o no se discontinúa tal medicamento ni se modifica su dosis, reanudar ALECENSA a una dosis reducida (ver la Tabla 2) una vez que se recupere una bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.

Bradicardia <sup>b</sup> (consecuencias potencialmente mortales, se requiere una intervención urgente)	Discontinuar ALECENSA de forma permanente si se identifican medicamentos concomitantes que hayan contribuido a la condición.  Si se identifica y discontinúa un medicamento concomitante que haya contribuido a la condición o se modifica su dosis, reanudar ALECENSA a una dosis reducida (ver la Tabla 2) una vez que se recupere una bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con un control frecuente según se indique clínicamente. Discontinuar ALECENSA de forma permanente en caso de recurrencia.
Elevación de la CFC superior a 5 veces el LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperar el valor inicial o un valor menor o igual a 2.5 veces el LSN; luego, reanudar a la misma dosis.
Elevación de la CFC superior a 10 veces el LSN o segundo suceso de elevación de la CFC superior a 5 veces el LSN	Interrumpir temporalmente hasta recuperar el valor inicial o un valor menor o igual a 2.5 veces el LSN; luego, reanudar a una dosis reducida según la Tabla 2.
Anemia hemolítica	Interrumpir ALECENSA si hay sospechas de anemia hemolítica.  Una vez resuelta, reanudar a una dosis reducida o discontinuar de forma permanente.

<sup>a</sup> ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; LSN = límite superior de la normalidad; EPI = enfermedad pulmonar intersticial; CFC = creatina fosfocinasa en sangre

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

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas duras de 150 mg, blancas, con la inscripción “ALE” impresa en tinta negra en la tapa y la inscripción “150 mg” impresa en tinta negra en el cuerpo.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Hepatotoxicidad

Se produjo hepatotoxicidad grave, que incluye lesión hepática inducida por fármacos, en los pacientes tratados con ALECENSA.

En la población de seguridad agrupada [ver *Reacciones adversas (6.1)*] de pacientes que recibieron ALECENSA, se produjo hepatotoxicidad en el 41% de los pacientes y la incidencia de la hepatotoxicidad de grado  $\geq 3$  fue del 8%. En el estudio ALINA, se produjo hepatotoxicidad en el 61% de los pacientes tratados con ALECENSA y la incidencia de la hepatotoxicidad de grado  $\geq 3$  fue del 4.7%. La mayoría de las elevaciones de transaminasas (72% de 136 pacientes) se produjo durante los primeros 3 meses de tratamiento. Se discontinuó el tratamiento debido a la hepatotoxicidad en el 3.6% de los pacientes que recibieron ALECENSA en la población de seguridad agrupada y en el 1.6% de los pacientes tratados en el estudio ALINA.

En la población de seguridad agrupada, se produjeron elevaciones concomitantes de la ALT o la AST superiores o iguales a 3 veces el LSN, y valores totales de bilirrubina superiores o iguales a 2 veces el LSN, con valores normales de fosfatasa alcalina, en menos del 1% de los pacientes tratados con ALECENSA. Tres pacientes con elevaciones de la AST/ALT de grados 3–4 presentaron lesión hepática inducida por el fármaco (documentada mediante biopsia hepática en dos de los casos).

Monitorear las pruebas de la función hepática, incluidas las pruebas de ALT, AST y bilirrubina total, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego una vez al mes y según se indique clínicamente, con análisis más frecuentes en pacientes que desarrollen elevaciones de las transaminasas y la bilirrubina. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa al fármaco, se debe interrumpir el tratamiento con ALECENSA y reanudarlo a una dosis reducida, o discontinuarlo de forma permanente tal como se describe en la Tabla 3 [ver *Dosificación y administración (2.4)*].

## 5.2 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se produjo EPI/neumonitis en los pacientes tratados con ALECENSA.

En la población de seguridad agrupada [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo EPI/neumonitis en el 1.3% de los pacientes tratados con ALECENSA, de los cuales el 0.4% experimentó EPI/neumonitis de grado 3.

Cinco pacientes (0.9%) en la población de seguridad agrupada discontinuaron el tratamiento con ALECENSA debido a la EPI/neumonitis. El tiempo promedio hasta la aparición de la EPI/neumonitis de grado 3 o superior fue de 2.1 meses (rango: 0.6 a 3.6 meses).

Investigar rápidamente la presencia de EPI/neumonitis en todo paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos y fiebre). Interrumpir el tratamiento con ALECENSA de inmediato en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis y discontinuarlo de forma permanente si no se han identificado otras posibles causas de la EPI/neumonitis [ver *Dosificación y administración (2.4)* y *Reacciones adversas (6)*].

## 5.3 Insuficiencia renal

Se produjo insuficiencia renal, incluidos casos fatales, en los pacientes tratados con ALECENSA.

En la población de seguridad agrupada [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo una insuficiencia renal en el 12% de los pacientes tratados con ALECENSA, que incluyó una insuficiencia de grado  $\geq 3$  en el 1.7% de los pacientes, de los cuales el 0.4% fueron eventos mortales. El tiempo promedio transcurrido hasta la insuficiencia renal de grado  $\geq 3$  fue de 3.7 meses (rango de 0.5 a 31.8 meses). Fue necesario modificar la dosis por insuficiencia renal en el 2.4% de los pacientes.

Discontinuar ALECENSA de forma permanente en caso de toxicidad renal de grado 4. Interrumpir ALECENSA en caso de toxicidad renal de grado 3 hasta recuperar un valor menor o igual a 1.5 veces el LSN; luego, reanudar a una dosis reducida [ver *Dosificación y administración (2.4)*].

## 5.4 Bradicardia

Se produjo bradicardia sintomática en los pacientes tratados con ALECENSA.

En la población de seguridad agrupada [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo bradicardia en el 11% de los pacientes tratados con ALECENSA. El 20% de los 521 pacientes tratados con ALECENSA, para los que hubo ECG seriados disponibles, tenían frecuencias cardíacas posteriores a la dosis inferiores a 50 latidos por minuto (lpm).

Monitorear regularmente la frecuencia cardíaca y la presión arterial. No es necesario modificar la dosis en casos de bradicardia asintomática. En los casos de bradicardia sintomática que no sea potencialmente mortal, se debe interrumpir el tratamiento con ALECENSA hasta recuperar una bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca  $\geq 60$  lpm y evaluar los medicamentos concomitantes que se sabe que causan bradicardia, así como los medicamentos antihipertensivos. Si la bradicardia es atribuible a un medicamento concomitante, reanudar ALECENSA a una dosis reducida (ver la Tabla 2) una vez que se recupere una bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca  $\geq 60$  lpm, con un control frecuente según se indique clínicamente.

Discontinuar ALECENSA de forma permanente en casos de bradicardia potencialmente mortal si no se identifican medicamentos concomitantes que hayan contribuido a la condición [ver *Dosificación y administración (2.4)*]. Discontinuar ALECENSA de forma permanente en caso de bradicardia recurrente potencialmente mortal.

### **5.5 Mialgia grave y elevación de la creatina fosfocinasa (CFC)**

Se produjo mialgia grave y elevación de la creatina fosfocinasa (CFC) en los pacientes tratados con ALECENSA.

En la población de seguridad agrupada [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo mialgia (incluidas reacciones musculares y musculoesqueléticas) en el 31% de los pacientes tratados con ALECENSA, que incluyó casos de grado  $\geq 3$  en el 0.8% de los pacientes. Se requirieron modificaciones de la dosis por mialgia en el 2.1% de los pacientes.

En la población de seguridad agrupada, de los 491 pacientes que contaban con datos de laboratorio de CFC disponibles, se produjeron elevaciones de la CFC en el 56% de los pacientes tratados con ALECENSA, de las cuales el 6% fueron elevaciones de grado  $\geq 3$ . El tiempo promedio transcurrido hasta la elevación de la CFC de grado  $\geq 3$  fue de 15 días (rango intercuartil de 15-337 días). Se produjeron modificaciones de la dosis por elevación de la CFC en el 5% de los pacientes.

En el estudio ALINA, se produjeron elevaciones de la CFC en el 77% de los 128 pacientes que contaban con datos de laboratorio de CFC, de las cuales el 6% fueron elevaciones de grado  $\geq 3$ .

Se debe indicar a los pacientes que informen todo dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables. Evaluar los niveles de CFC cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y según se indique clínicamente en pacientes que informen síntomas. Según la gravedad de la elevación de la CFC, interrumpir ALECENSA y luego reanudarlo, o reducir la dosis [ver *Dosificación y administración (2.4)*].

### **5.6 Anemia hemolítica**

Se produjo anemia hemolítica en los pacientes tratados con ALECENSA.

Se han informado inicialmente casos de anemia hemolítica durante el tratamiento con ALECENSA en el período posmarketing, incluidos casos con resultado negativo en la prueba de antiglobulina directa (PAD). Se recopiló datos en el estudio ALINA para determinar la presencia de anemia hemolítica, la cual fue observada en el 3.1% de los pacientes tratados con ALECENSA. Si hay sospechas de anemia hemolítica, interrumpir ALECENSA e iniciar las pruebas de laboratorio correspondientes. Si se confirma la anemia hemolítica, considere reanudar el tratamiento con ALECENSA a una dosis reducida una vez resuelta la condición o discontinuarlo de forma permanente [ver *Dosificación y administración (2.4)*].

### **5.7 Toxicidad embriofetal**

En función de los resultados obtenidos en estudios con animales y su mecanismo de acción, ALECENSA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración oral de alectinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad embriofetal y aborto en dosis tóxicas para la madre con exposiciones aproximadamente 2.7 veces superiores a las observadas en seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para el feto.

Indicar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y por 5 semanas después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1 y 8.3)* y *Farmacología clínica (12.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis [ver Advertencias y precauciones (5.2)]
- Insuficiencia renal [ver Advertencias y precauciones (5.3)]
- Bradicardia [ver Advertencias y precauciones (5.4)]
- Mialgia grave y elevación de la creatina fosfocinasa (CFC) [ver Advertencias y precauciones (5.5)]
- Anemia hemolítica [ver Advertencias y precauciones (5.6)]
- Toxicidad embriofetal [ver Advertencias y precauciones (5.7)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a ALECENSA, como agente único con una dosis de 600 mg por vía oral dos veces al día, de los 533 pacientes que participaron en los estudios NP28761, NP28673, ALEX y ALINA [ver Estudios clínicos (14)]. De los 533 pacientes que recibieron ALECENSA, el 75% tuvieron una exposición de 6 meses o más y el 64% de más de un año. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron hepatotoxicidad (41%), estreñimiento (39%), fatiga (36%), mialgia (31%), edema (29%), erupción cutánea (23%) y tos (21%). Las anormalidades de laboratorio de grado 3 y 4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron aumento de la CFC (6%), disminución de la hemoglobina (4.4%), aumento de la ALT (4.2%), aumento de la bilirrubina (4.0%) y aumento de la AST (3.4%).

#### *Tratamiento adyuvante del CPCNP positivo para la ALK reseado*

La seguridad de ALACENSA se evaluó en el estudio ALINA, un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPCNP positivo para la ALK reseado [ver Estudios clínicos (14.1)]. Al momento del análisis de SLE, la duración media de la exposición fue de 23.9 meses para ALACENSA y de 2.1 meses para la quimioterapia basada en platino.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 13% de los pacientes tratados con ALACENSA; las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) fueron neumonía (3.9%), apendicitis (3.1%) e infarto agudo de miocardio (1.6%). Se discontinuó el tratamiento con ALACENSA de forma permanente debido a una reacción adversa en el 5% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que condujeron a discontinuar el tratamiento fueron la neumonitis y la hepatotoxicidad.

Se interrumpió la dosis de ALACENSA debido a una reacción adversa en el 27% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad, aumento de la CFC, COVID-19, mialgia, dolor abdominal y neumonía.

Se redujo la dosis de ALECENSA debido a una reacción adversa en el 26% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron una reducción de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad, aumento de la CFC, erupción cutánea, bradicardia y mialgia.

Las Tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas frecuentes y las anormalidades de laboratorio observadas en el estudio ALINA.

**Tabla 4: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes tratados con ALACENSA en el estudio ALINA**

Reacción adversa	ALECENSA N=128		Quimioterapia N=120	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Trastornos del sistema hepatobiliar</b>				
Hepatotoxicidad <sup>a</sup>	61	4.7*	13	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento	42	0.8*	25	0.8*
Dolor abdominal <sup>b</sup>	13	0	10	1.7*
Diarrea <sup>c</sup>	13	0.8*	9	1.7*
<b>Musculoesquelética</b>				
Mialgia <sup>d</sup>	34	0.8*	1.7	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
COVID-19	29	0	0.8	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>e</sup>	25	0.8*	28	4.2*
Edema <sup>f</sup>	16	0	1.7	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>g</sup>	23	1.6*	10	0
<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>				
Tos <sup>h</sup>	20	0.8*	3.3	0
Disnea <sup>i</sup>	13	0.8*	2.5	0
<b>Renal</b>				
Insuficiencia renal <sup>j</sup>	16	0.8*	9	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Disgeusia <sup>k</sup>	13	0	3.3	0
Dolor de cabeza	11	0	7	0
<b>Investigaciones</b>				
Aumento de peso	13	0.8*	0.8	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Bradicardia <sup>l</sup>	12	0	0	0

Basado en los CTCAE del NCI, v5.0

\* Todos los eventos son de grado 3.

<sup>a</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de ácidos biliares, aumento de bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre no conjugada, aumento de la gamma-glutamil transferasa, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, prueba elevada de la función hepática, ictericia ocular, aumento de transaminasas.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.

<sup>c</sup> Incluye colitis y diarrea.

<sup>d</sup> Incluye fatiga muscular, debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, rigidez musculoesquelética, mialgia.

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

<sup>f</sup> Incluye edema, edema facial, edema localizado, edema periférico, hinchazón en el rostro, hinchazón periférica.

<sup>g</sup> Incluye dermatitis acneiforme, dermatitis ampollosa, erupción farmacológica, eccema, erupción cutánea, erupción eritematosa,



erupción maculopapular, erupción papular, dermatitis seborreica, urticaria y xeroderma.

<sup>h</sup> Incluye tos y tos productiva.

<sup>i</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>j</sup> Incluye azotemia, aumento de creatinina en sangre, depuración disminuida de creatinina renal, disminución en la tasa de filtración glomerular, hipercreatininemia, insuficiencia renal y daño renal.

<sup>k</sup> Incluye disgeusia y trastorno del gusto.

<sup>l</sup> Incluye bradicardia y bradicardia sinusal.

Reacciones adversas clínicamente significativas en < 10% de los pacientes que recibieron ALECENSA en el estudio ALINA: náusea (8%), vómitos (7%), trastornos de la visión (4.7%; incluye visión borrosa, reducción de la agudeza visual y fotopsia), estomatitis (4.7%; incluye estomatitis y ulceración bucal), reacción de fotosensibilidad (3.9%) y neumonitis (2.3%).

**Tabla 5: Empeoramiento en los valores de laboratorio respecto al valor inicial observado en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con ALECENSA en el estudio ALINA**

Parámetro	ALECENSA N=128		Quimioterapia N=120	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de CFC	77	8	8	1.7*
Aumento de AST	75	0.8*	25	0
Aumento de bilirrubina	68	2.3*	4.2	0
Aumento de fosfatasa alcalina	64	0	14	0
Aumento de ALT	57	2.3*	28	0
Aumento de creatinina	41	0	23	0
Aumento de ácido úrico	30	0	19	0
<b>Hematología</b>				
Disminución de hemoglobina	69	0	67	0.8*

Basado en los CTCAE del NCI, v5.0

\*Todos los eventos fueron de grado 3

#### *CPCNP metastásico positivo para la ALK, no tratado previamente*

La seguridad de ALECENSA se evaluó en 152 pacientes con CPCNP positivo para la ALK en el estudio ALEX. La duración promedio de la exposición a ALECENSA fue de 17.9 meses. Las características de los pacientes que participaron del estudio ALEX (n = 303) fueron las siguientes: edad media de 56 años, menores de 65 años (77%), mujeres (56%), caucásicos (50%), asiáticos (46%), histología de adenocarcinoma (92%), nunca fumador (63%) y estado general del ECOG de 0 o 1 (93%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes tratados con ALECENSA; las reacciones adversas graves informadas en el 2% o más de los pacientes tratados con ALECENSA fueron neumonía (4.6%) e insuficiencia renal (3.9%). Se informaron eventos adversos de grado  $\geq 3$  en el 41% de los pacientes del grupo tratado con ALECENSA. Se produjeron las siguientes reacciones adversas mortales en el 3.3% de los pacientes tratados con ALECENSA: insuficiencia renal (2 pacientes), muerte súbita, paro cardíaco y neumonía (1 paciente cada una). El 11% de los pacientes discontinuó el tratamiento con ALECENSA de forma permanente debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas al fármaco que provocaron la discontinuación de ALECENSA en el 1% o más de los pacientes fueron: insuficiencia renal (2.0%), hiperbilirrubinemia (1.3%), aumento de la ALT (1.3%) y aumento de la AST (1.3%). Se produjeron interrupciones de la dosis de ALACENSA debido a reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en > 2% de los pacientes incluyeron aumento de la ALT y neumonía. Se produjeron

reducciones de la dosis de ALECENSA debido a reacciones adversas en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la reducción de la dosis en > 2% de los pacientes fueron hiperbilirrubinemia, aumento de la AST y aumento de la ALT.

Las Tablas 6 y 7 resumen las reacciones adversas frecuentes y las anomalías de laboratorio observadas en el estudio ALEX.

**Tabla 6: Reacciones adversas al fármaco (>10% para todos los grados de CTCAE del NCI o ≥2% para los grados 3-4) en pacientes tratados con ALECENSA en el estudio ALEX**

Reacción adversa	ALECENSA N=152		Crizotinib N=151	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Gastrointestinal</b>				
Estreñimiento	34	0	33	0
Náuseas	14	0.7	48	3.3
Diarrea	12	0	45	2.0
<b>General</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	26	1.3	23	0.7
Edema <sup>b</sup>	22	0.7	34	0.7
<b>Musculoesquelética</b>				
Mialgia <sup>c</sup>	23	0	4.0	0
<b>Piel</b>				
Erupción cutánea <sup>d</sup>	15	0.7	13	0
<b>Cardíaca</b>				
Bradicardia <sup>e</sup>	11	0	15	0
<b>Renal</b>				
Insuficiencia renal <sup>f</sup>	12	3.9*	0	0

CTCAE del NCI = Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer;

MedDRA = Diccionario médico para actividades reguladoras; SOC = Clasificación por órganos y sistemas.

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

<sup>b</sup> Incluye edema periférico, edema, edema palpebral, edema localizado y edema facial.

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

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

<sup>e</sup> Incluye los casos informados de bradicardia y bradicardia sinusal, pero no se basa en la evaluación de ECG seriados.

<sup>f</sup> Incluye aumento de la creatinina en sangre, disminución de la depuración de creatinina renal, disminución de la tasa de filtración glomerular y lesión renal aguda.

\* Incluye dos eventos de grado 5.

Se observaron otras reacciones adversas al fármaco clínicamente significativas en pacientes tratados con ALECENSA: aumento de peso (9.9%), vómitos (7%), reacción de fotosensibilidad (5.3%), trastornos de la visión (4.6%; incluye visión borrosa, deficiencia visual, flotadores vítreos, reducción de la agudeza visual y diplopía), estomatitis (3.3%), disgeusia (3.3%; incluye hipogeusia), enfermedad pulmonar intersticial (1.3%) y lesión hepática inducida por fármacos (1.3%).

**Tabla 7: Empeoramiento en los valores de laboratorio observado en > 10% de los pacientes del estudio ALEX**

Parámetro	ALECENSA N= 152		Crizotinib N=151	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Química</b>				
Hiperbilirrubinemia <sup>a</sup>	54	5	4.7	0
Aumento de la AST <sup>b</sup>	50	6	56	11
Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>c</sup>	50	0	44	0
Aumento de la ALT <sup>c</sup>	40	6	62	16
Aumento de la creatinina <sup>c,d</sup>	38	4.1	23	0.7
Aumento de la CFC <sup>e</sup>	37	2.8	52	1.4
Hipocalcemia <sup>a</sup>	29	0	61	1.4
Hiperglucemia <sup>f</sup>	22	2.2	19	2.3
Hiponatremia <sup>g</sup>	18	6	20	4.1
Hipopotasemia <sup>c</sup>	17	2	12	0.7
Hipoalbuminemia <sup>h</sup>	14	0	57	3.4
Hiperpotasemia <sup>c</sup>	12	1.4	16	1.4
Hipofosfatemia <sup>i</sup>	9	1.4	25	2.7
Aumento de la gamma-glutamil transferasa <sup>j</sup>	7	0.7	39	4.1
<b>Hematología</b>				
Anemia <sup>c</sup>	62	7	36	0.7
Linfopenia <sup>a</sup>	14	1.4	34	4.1
Neutropenia <sup>c</sup>	14	0	36	7

Nota: Basado en los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

No incluye a los pacientes que no se realizaron exámenes de laboratorio después del inicio.

<sup>a</sup> n=147 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 1 de estos pacientes), n=148 para crizotinib.

<sup>b</sup> n=147 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 2 de estos pacientes), n=148 para crizotinib.

<sup>c</sup> n=147 para alectinib, n=148 para crizotinib.

<sup>d</sup> Sólo pacientes con aumentos de la creatinina según la definición de LSN.

<sup>e</sup> n=143 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 14 de estos pacientes), n=143 para crizotinib (con valores iniciales faltantes para 13 de estos pacientes).

<sup>f</sup> n=134 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 18 de estos pacientes), n=131 para crizotinib (con valores iniciales faltantes para 8 de estos pacientes).

<sup>g</sup> n=147 para alectinib, n=148 para crizotinib (con valores iniciales faltantes para 1 de estos pacientes).

<sup>h</sup> n=146 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 1 de estos pacientes), n=148 para crizotinib (con valores iniciales faltantes para 1 de estos pacientes).

<sup>i</sup> n=145 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 2 de estos pacientes), n=148 para crizotinib (con valores iniciales faltantes para 4 de estos pacientes).

<sup>j</sup> n=143 para alectinib (con valores iniciales faltantes para 4 de estos pacientes), n=148 (con valores iniciales faltantes para 5 de estos pacientes).

### *CPCNP metastásico positivo para la ALK tratado previamente con crizotinib*

La seguridad de ALECENSA se evaluó en 253 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) positivo para la ALK tratados con ALECENSA en dos ensayos clínicos: los estudios NP28761 y NP28673. La duración promedio de la exposición a ALECENSA fue de 9.3 meses. 169 pacientes (67%) estuvieron expuestos a ALECENSA durante más de 6 meses y 100 pacientes (40%) durante más de un año. Las características de los participantes fueron las siguientes: edad media de 53 años, menores de 65 años (86%), mujeres (55%), blancos (74%), asiáticos (18%), histología de adenocarcinoma de CPCNP (96%), nunca fumador o exfumador (98%), estado general del ECOG de 0 o 1 (91%) y tratamiento previo con quimioterapia (78%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 19% de los pacientes; las reacciones adversas graves que más se informaron fueron: embolia pulmonar (1.2%), disnea (1.2%) e hiperbilirrubinemia (1.2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2.8% de los pacientes e incluyeron hemorragia (0.8%), perforación intestinal (0.4%), disnea (0.4%), embolia pulmonar (0.4%) y endocarditis (0.4%). El 6% de los pacientes discontinuó el tratamiento con ALECENSA de forma permanente debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a discontinuar el tratamiento de forma permanente fueron: hiperbilirrubinemia (1.6%), aumento de los niveles de la ALT (1.6%) y aumento de los niveles de la AST (1.2%). En general, el 23% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con la dosis recomendada necesitaron al menos una reducción de la dosis. El tiempo promedio transcurrido hasta la primera reducción de la dosis fue de 48 días. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducir o interrumpir la dosis fueron: elevaciones de la bilirrubina (6%), CFC (4.3%), ALT (4.0%), AST (2.8%) y vómitos (2.8%).

Las Tablas 8 y 9 resumen las reacciones adversas frecuentes y las anomalías de laboratorio observadas en los estudios NP28761 y NP28673.

**Tabla 8: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  (todos los grados) o  $\geq 2\%$  (grados 3–4) de los pacientes en los estudios NP28761 y NP28673**

Reacciones adversas	ALECENSA N=253	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)*
Fatiga <sup>a</sup>	41	1.2
Estreñimiento	34	0
Edema <sup>b</sup>	30	0.8
Mialgia <sup>c</sup>	29	1.2
Tos	19	0
Erupción cutánea <sup>d</sup>	18	0.4
Náuseas	18	0
Dolor de cabeza	17	0.8
Diarrea	16	1.2
Disnea	16	3.6 <sup>e</sup>
Dolor de espalda	12	0
Vómitos	12	0.4
Aumento de peso	11	0.4
Trastorno de la visión <sup>f</sup>	10	0

\* Según los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0

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

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

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

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

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

<sup>f</sup> Incluye visión borrosa, flotadores vítreos, deficiencia visual, reducción de la agudeza visual, astenopía y diplopía.

Una reacción adversa al fármaco clínicamente significativa adicional fue la fotosensibilidad, que se produjo en el 9.9% de los pacientes expuestos a ALECENSA en los estudios NP28761 y NP28673. Se indicó a los pacientes que eviten exponerse a la luz solar y que utilicen protector solar de amplio espectro. La incidencia de fotosensibilidad de grado 2 fue del 0.4%; el resto de los eventos tuvo una gravedad de grado 1.

**Tabla 9: Empeoramiento emergente del tratamiento en los valores de laboratorio observado en > 20% de los pacientes de los estudios NP28761 y NP28673**

Parámetro	ALECENSA N=250	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)*
<b>Bioquímica</b>		
Aumento de la AST	51	3.6
Aumento de la fosfatasa alcalina	47	1.2
Aumento de la CFC <sup>a</sup>	43	4.6
Hiperbilirrubinemia	39	2.4
Hiperglucemia <sup>b</sup>	36	2.0
Aumento de la ALT	34	4.8
Hipocalcemia	32	0.4
Hipopotasemia	29	4.0
Aumento de la creatinina <sup>c</sup>	28	0
Hipofosfatemia	21	2.8
Hiponatremia	20	2.0
<b>Hematología</b>		
Anemia	56	2.0
Linfopenia <sup>d</sup>	22	4.6

\* Según los CTCAE, versión 4.0

<sup>a</sup> n=218 para CFC (con valores iniciales faltantes para 91 de estos pacientes).

<sup>b</sup> n=152 para glucosa sanguínea en ayunas (con valores iniciales faltantes para 5 de estos pacientes).

<sup>c</sup> Sólo pacientes con aumentos de la creatinina según la definición del LSN.

<sup>d</sup> n=217 para linfocitos (con valores iniciales faltantes para 5 de estos pacientes).

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

En función de los resultados obtenidos en estudios con animales y su mecanismo de acción, ALECENSA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Farmacología clínica (12.1)*]. No hay datos disponibles sobre el uso de ALECENSA en mujeres embarazadas.

La administración de alectinib a ratas y conejas preñadas por sonda oral durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal y aborto en dosis tóxicas para la madre con exposiciones aproximadamente 2.7 veces superiores a las observadas en seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces al día (ver *Datos*). Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

## Datos

### *Datos en animales*

En un estudio embriofetal preliminar realizado en conejas, la administración de alectinib por sonda oral durante el período de organogénesis provocó aborto o mortalidad embriofetal completa en dosis tóxicas para la madre de 27 mg/kg/día (aproximadamente 2.9 veces el área bajo la curva [AUC] estimada [AUC<sub>0-24h,ss</sub>] en seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces al día) en tres de seis conejas preñadas. Las tres conejas preñadas restantes de este grupo tuvieron pocos fetos vivos, disminución del peso fetal y placentario, y arteria subclavia retroesofágica. En un estudio preliminar sobre el desarrollo embriofetal en ratas, la administración de alectinib durante la organogénesis provocó la pérdida completa de la camada en todas las ratas preñadas a una dosis de 27 mg/kg/día (aproximadamente 4.5 veces el AUC estimada [AUC<sub>0-24h,ss</sub>] en seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces al día). Las dosis mayores o iguales a 9 mg/kg/día (aproximadamente 2.7 veces el AUC estimada [AUC<sub>0-24h,ss</sub>] en seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces al día) provocaron toxicidad materna, así como toxicidades del desarrollo, que incluyeron disminución del peso fetal, uréter dilatado, médula tímica, ventrículo pequeño y pared del ventrículo delgada, y disminución del número de vértebras sacras y caudales.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de alectinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos de alectinib en el niño lactante o sus efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los niños lactantes debido al alectinib, se debe indicar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ALECENSA y durante, al menos, 1 semana después de la última dosis.

## **8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

ALECENSA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ALECENSA [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Anticonceptivos

#### *Mujeres*

Indicar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y por 5 semanas después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### *Hombres*

En función de los resultados de genotoxicidad, se debe indicar a los hombres que tengan parejas mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y por 3 meses después de la última dosis [*ver Toxicología no clínica (13.1)*].

## **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ALECENSA en pacientes pediátricos.

### *Datos en animales*

No se han realizado estudios en animales jóvenes con alectinib. En los estudios generales de toxicología, el tratamiento de ratas con dosis de alectinib que produjeron exposiciones mayores o iguales a aproximadamente 4.5 veces las de los seres humanos tratados con 600 mg de alectinib dos veces al día provocó cambios en el

crecimiento de los dientes y los huesos. Los efectos en los dientes incluyeron decoloración y cambio de tamaño, además de desorden histopatológico de las capas de ameloblasto y odontoblasto. También se produjeron disminuciones en el hueso trabecular y un aumento de la actividad de los osteoclastos en el fémur y el esternón.

### 8.5 Uso geriátrico

El 19% de los 533 pacientes que participaron en los estudios NP28761, NP28673, ALEX y ALINA eran mayores de 65 años (el 3.2% eran mayores de 75 años). No se observaron diferencias de eficacia en función de la edad. Los análisis exploratorios sugieren una mayor incidencia de eventos adversos graves (38% vs. 25%), más eventos adversos graves que conducen a la discontinuación del tratamiento (18% vs. 6%) y modificaciones de la dosis (48% vs. 35%) en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los menores de 65 años.

### 8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado la seguridad de ALECENSA en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

### 8.7 Insuficiencia hepática

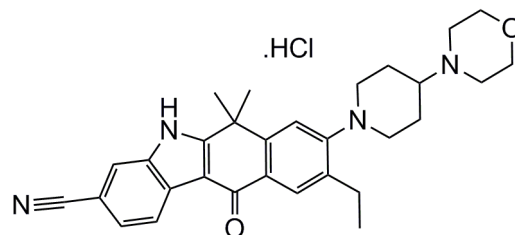
No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Se produjo una mayor exposición al alectinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). La dosis recomendada de ALECENSA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 450 mg por vía oral, dos veces al día [ver *Dosificación y administración* (2.3) y *Farmacología clínica* (12.3)].

## 10 SOBREDOSIS

No hay experiencia con casos de sobredosis. No hay un antídoto específico para la sobredosis con ALECENSA. El alectinib y su principal metabolito activo (M4) muestran una fijación a las proteínas plasmáticas > 99%; por lo tanto, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

ALECENSA (alectinib) es un inhibidor de cinasa de administración oral. La fórmula molecular del alectinib es  $C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$ . El peso molecular es de 482.62 g/mol (fórmula de base libre) y de 519.08 g/mol (sal de clorhidrato). El alectinib se describe químicamente como 9-etil-6, 6-dimetil-8-[4-(morfolina-4-il)piperidina-1-il]-11-oxo-6, 11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3 clorhidrato de carbonitrilo. La estructura química del alectinib se muestra a continuación:



El clorhidrato de alectinib es un polvo de color blanco amarillento o un polvo con grumos y una pKa de 7.05 (base).

ALECENSA se suministra en forma de cápsulas duras que contienen 150 mg de alectinib (equivalentes a 161.33 mg de clorhidrato de alectinib) y los siguientes ingredientes inactivos: monohidrato de lactosa, hidroxipropilcelulosa, laurisulfato sódico, estearato de magnesio y carboximetilcelulosa cálcica. La cubierta de la cápsula contiene hipromelosa, carregenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, almidón de maíz y cera de carnaúba. La tinta de impresión contiene óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio azul n.º 2 FD&C (E132), cera de carnaúba, goma laca blanca y monooleato de glicerilo.



## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El alectinib es un inhibidor de la tirosina cinasa que actúa sobre la ALK y el RET. En estudios no clínicos, el alectinib inhibió la fosforilación de la ALK y la activación mediada por ALK de las proteínas de señalización descendentes STAT3 y AKT, y redujo la viabilidad de las células tumorales en múltiples líneas celulares que albergaban fusiones, amplificaciones o mutaciones activadoras de la ALK. El principal metabolito activo del alectinib, M4, mostró una potencia y una actividad in vitro similares.

Alectinib y M4 demostraron una actividad in vitro e in vivo contra múltiples formas mutantes de la enzima ALK, incluidas algunas mutaciones identificadas en tumores de CPCNP de pacientes que han evolucionado mediante un tratamiento con crizotinib.

En los modelos murinos a los que se les implantaron tumores portadores de fusiones de la ALK, la administración de alectinib provocó una actividad antitumoral y prolongó la supervivencia, incluso en los modelos murinos a los que se les implantaron intracranalmente líneas de células tumorales impulsadas por ALK.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

La capacidad del alectinib para prolongar el intervalo QT se evaluó en 221 pacientes que recibieron 600 mg de ALECENSA dos veces al día en estudios clínicos. ALECENSA no prolongó el intervalo QTc (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca) en ningún nivel clínicamente relevante. Un paciente presentó un valor máximo de intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) posterior al inicio de más de 500 mseg y un paciente presentó un cambio máximo del QTcF con respecto al inicio superior a 60 mseg.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del alectinib y su principal metabolito activo (M4) se ha caracterizado en pacientes con CPCNP positivo para la ALK y en sujetos sanos.

En los pacientes con CPCNP positivo para la ALK, la media geométrica (% del coeficiente de variación) de la concentración máxima en estado estacionario ( $C_{m\acute{a}x, ss}$ ) para el alectinib fue de 665 ng/ml (44%) y para el M4 fue de 246 ng/ml (45%) con un cociente entre la concentración máxima y mínima de 1.2. La media geométrica del área bajo la curva en estado estacionario de 0 a 12 horas ( $AUC_{0-12h, ss}$ ) para el alectinib fue de 7430 ng\*h/ml (46%) y para el M4 fue de 2810 ng\*h/ml (46%). La exposición al alectinib es proporcional a la dosis en el rango de dosis de 460 mg a 900 mg (es decir, de 0.75 a 1.5 veces la dosis recomendada aprobada), habiéndose ingerido con alimentos. El alectinib y el M4 alcanzaron concentraciones de estado estacionario para el día 7. La acumulación de la media geométrica fue de aproximadamente 6 veces tanto para el alectinib como para el M4.

#### Absorción

El alectinib alcanzó las concentraciones máximas 4 horas después de la administración de 600 mg de ALECENSA dos veces al día, con alimentos, en pacientes con CPCNP positivo para la ALK.

La biodisponibilidad absoluta del alectinib fue del 37% (IC del 90%: 34%, 40%) habiéndose ingerido con alimentos.

Una comida rica en grasas y calorías aumentó la exposición combinada ( $AUC_{0-inf}$ ) del alectinib más el M4 en 3.1 veces (IC del 90%: 2.7, 3.6) tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de ALECENSA.

#### Distribución

El volumen de distribución aparente es de 4,016 l para el alectinib y de 10,093 l para el M4.

El alectinib y el M4 se fijan a las proteínas plasmáticas humanas en una proporción mayor al 99%, independientemente de la concentración del fármaco.

Las concentraciones de alectinib en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con CPCNP positivo para la ALK se aproximan a las concentraciones libres de alectinib estimadas en el plasma.

Los estudios in vitro sugieren que el alectinib no es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P), pero el M4 sí es un sustrato de la gp-P. El alectinib y el M4 no son sustratos de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) ni de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3.

### Eliminación

La depuración aparente (CL/F) es de 81.9 l/hora para el alectinib y de 217 l/hora para el M4. La semivida de eliminación de la media geométrica es de 33 horas para el alectinib y de 31 horas para el M4 en pacientes con CPCNP positivo para la ALK.

### *Metabolismo*

El alectinib es metabolizado por el CYP3A4 a su principal metabolito activo, M4. La media geométrica del cociente de exposición de metabolitos/matrices en estado estacionario es de 0.40. Luego, el CYP3A4 metaboliza el M4. El alectinib y el M4 fueron las principales fracciones circulantes en plasma, lo que constituye el 76% de la radioactividad total.

### *Excreción*

El 98% de la radioactividad se excretó en las heces después de la administración oral de una única dosis radiomarcada de alectinib ingerida con alimentos. El 84% de la dosis se excretó en las heces como alectinib inalterado, y el 6% de la dosis se excretó como M4. La excreción de radioactividad en la orina fue inferior al 0.5% de la dosis radiomarcada administrada de alectinib.

### Poblaciones específicas

La edad (21 a 83 años), el peso corporal (38 a 128 kg), la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST  $>$  LSN, o bilirrubina total de 1 a  $\leq 1.5 \times$  LSN y AST en cualquier valor), la insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina de 30 a 89 ml/min), la raza (blanca, asiática y otra) y el sexo de los sujetos no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica al alectinib y el M4. No se ha estudiado la farmacocinética del alectinib en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $<$  30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

*Insuficiencia hepática:* Después de la administración de una dosis oral única de 300 mg de ALECENSA, el cociente de la media geométrica [intervalo de confianza del 90%] para el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta el infinito ( $AUC_{inf}$ ) combinado de alectinib y M4 en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue de 1.36 [0.947, 1.96] y en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) fue de 1.76 [0.984, 3.15], en comparación con otros sujetos con función hepática normal. La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) combinada del alectinib y el M4 fue comparable entre los tres grupos. No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La dosis recomendada de ALECENSA en pacientes con insuficiencia hepática grave es de 450 mg por vía oral dos veces al día [ver *Dosificación y administración* (2.3) y *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

### Interacciones farmacológicas

#### *Efecto de otros fármacos sobre el alectinib*

No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición combinada de alectinib más M4 en estudios clínicos tras la administración conjunta de ALECENSA con un inhibidor potente del CYP3A (posaconazol), un inductor potente del CYP3A (rifampicina) o un agente reductor del ácido (esomeprazol).

#### *Efecto del alectinib sobre otros fármacos*

No se espera ningún efecto clínicamente significativo en la exposición del midazolam (sustrato sensible de CYP3A) o repaglinida (sustrato sensible de CYP2C8) después de su administración conjunta con ALECENSA.

Los estudios in vitro sugieren que el alectinib y el M4 no inhiben el CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 2D6.

Los estudios in vitro sugieren que el alectinib y el M4 inhiben la gp-P y la BCRP. El alectinib no inhibió la actividad de transporte in vitro de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1, OATP1B3, de los transportadores de aniones orgánicos OAT1, OAT3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT2.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el alectinib.

El alectinib no fue mutagénico in vitro en el análisis de mutación inversa bacteriana (Ames), pero dio positivo con un aumento del número de micronúcleos en una prueba de micronúcleos en médula ósea de ratas. El mecanismo de inducción de los micronúcleos fue la segregación cromosómica anómala (aneugenicidad) y no un efecto clastogénico en los cromosomas.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto del alectinib en la fertilidad. No se observaron efectos adversos sobre los órganos reproductivos masculinos y femeninos en los estudios de toxicología generales realizados en ratas y monos.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Tratamiento adyuvante del CPCNP positivo para la ALK reseado**

La eficacia de ALECENSA para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPCNP positivo para la ALK tras la resección tumoral completa se evaluó en un ensayo clínico general, aleatorizado y abierto (ALINA: NCT03456076). Los pacientes elegibles debían tener un CPCNP positivo para la ALK reseable, en estadio IB (tumores  $\geq 4$  cm) – IIIA, según la Unión para el Control Internacional del Cáncer/Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer, 7a edición. Los reordenamientos en la ALK fueron identificados mediante una prueba de ALK aprobada por la FDA realizada de forma local o mediante un análisis VENTANA ALK (D5F3) CDx realizado de forma centralizada.

La aleatorización se estratificó según la raza (asiática vs. otras razas) y el estadio de la enfermedad (IB vs. II vs. IIIA). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 600 mg de ALECENSA por vía oral dos veces al día o quimioterapia basada en platino tras la resección tumoral. El tratamiento con ALECENSA continuó por un período total de 2 años o hasta que se produjo la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La quimioterapia basada en platino fue administrada por vía intravenosa durante 4 ciclos, cada uno con una duración de 21 días, siguiendo uno de los siguientes regímenes:

- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 más vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8
- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 más gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8
- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 más pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1

En caso de intolerancia a un régimen basado en cisplatino, se administró carboplatino en lugar de cisplatino siguiendo las combinaciones antes mencionadas a una dosis de AUC 5 mg/ml/min o 6 mg/ml/min.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CPCNP en estadio II-III A y la SLE en pacientes en estadio IB-III A (población con intención de tratar [ITT]) evaluadas por el investigador. La SLE se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de ocurrencia de alguno de los siguientes eventos: primera recurrencia documentada de la

enfermedad, nuevo CPCNP primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Otra medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG) en la población ITT.

Un total de 257 pacientes fueron aleatorizados para recibir ALECENSA (N=130) o quimioterapia (N=127). La edad promedio fue de 56 años (rango: 26 a 87), 24%  $\geq$  65 años, 52% mujeres, 56% asiáticos, 42% blancos, 0.4% negros o afroamericanos, 2.3% de raza desconocida, 0.4% hispanos o latinos, 60% nunca fumadores, 53% tenía un estado general del ECOG de 0, 10% de los pacientes tenía una enfermedad en estadio IB, 35% en estadio II y 55% en estadio IIIA.

El estudio ALINA demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE de los pacientes tratados con ALECENSA en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia. Los datos de SG no estaban maduros al momento del análisis de SLE, con un 2.3% de muertes reportadas en la población ITT.

Los resultados de eficacia del estudio ALINA se resumen en la Tabla 10 y la Figura 1.

**Tabla 10: Resultados de SLE observados por el investigador en el estudio ALINA**

Parámetro de eficacia	Población en estadio II-III A		Población ITT	
	ALECENSA N=116	Quimioterapia N=115	ALECENSA N=130	Quimioterapia N=127
Eventos de SLE (%)	14 (12)	45 (39)	15 (12)	50 (39)
Recurrencia de la enfermedad (%)	14 (12)	44 (38)	15 (12)	49 (38)
Muerte	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)
SLE media, meses (IC del 95%) <sup>a</sup>	NA (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)	NA (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
Coefficiente de riesgo (IC del 95%) <sup>b</sup>	0.24 (0.13, 0.45)		0.24 (0.13, 0.43)	
Valor de p <sup>c</sup>	<0.0001		<0.0001	

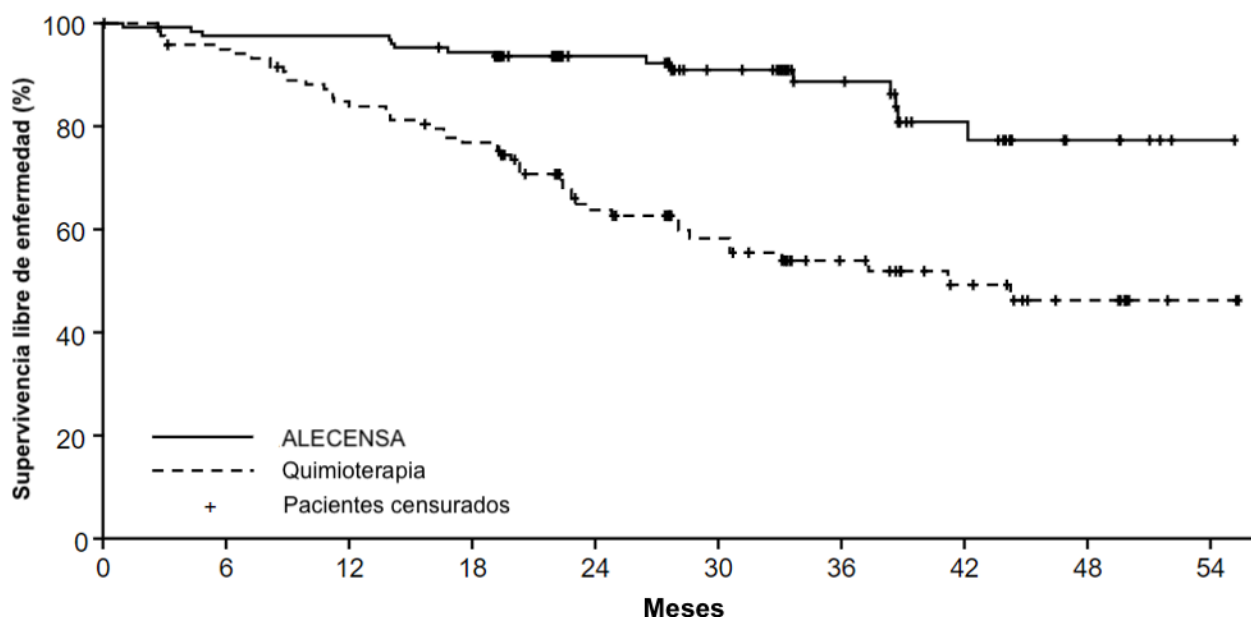
SLE = Supervivencia libre de enfermedad; ITT = Intención de tratar; IC = Intervalo de confianza; NA = No alcanzado; NE = No estimable.

<sup>a</sup> Método Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Modelo de Cox estratificado por raza (asiática vs. otras razas) en estadio II-III A y estratificado por raza (asiática vs. otras razas) y estadio del tumor (estadio IB vs. II vs. IIIA) en la población ITT.

<sup>c</sup> Prueba de orden logarítmico estratificada por raza (asiática vs. otras razas) en estadio II-III A y estratificada por raza (asiática vs. otras razas) y estadio del tumor (estadio IB vs. II vs. IIIA) en la población ITT.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la SLE evaluada por el investigador (población ITT) en el estudio ALINA**



**Pacientes en riesgo**

ALECENSA	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
Quimioterapia	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

En un análisis exploratorio de los sitios de recidiva, la proporción de pacientes con afectación cerebral al momento de la recurrencia de la enfermedad fue de 4 pacientes (3.1%) en el grupo de ALECENSA y de 14 pacientes (11%) en el grupo de quimioterapia.

### 14.2 Tratamiento del CPCNP metastásico positivo para la ALK

#### *CPCNP metastásico positivo para la ALK, no tratado previamente*

La eficacia de ALECENSA para el tratamiento de pacientes con CPCNP positivo para la ALK que no habían recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica se estableció en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado con tratamiento activo (ALEX: NCT02075840). Los pacientes debían tener un estado general del ECOG de 0-2 y un CPCNP positivo para la ALK identificado mediante el análisis VENTANA ALK (D5F3) CDx. Los pacientes neurológicamente estables con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) tratadas o sin tratar, incluidas las metástasis leptomeníngeas, fueron elegibles; los pacientes con signos y síntomas neurológicos provocados por metástasis en el SNC debieron completar la radioterapia del cerebro completo o irradiación con bisturí de rayos gamma al menos 14 días antes de la inscripción y debían encontrarse estables desde el punto de vista clínico. Los pacientes con un QTc inicial > 470 ms no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 600 mg de ALECENSA por vía oral dos veces al día o 250 mg de crizotinib por vía oral dos veces al día. La aleatorización se estratificó según el estado general del ECOG (0/1 vs. 2), la raza (asiática vs. otras razas) y la presencia o ausencia de metástasis en el SNC en el inicio. El tratamiento en ambos grupos continuó hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La principal medida de resultados de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por una evaluación del investigador según RECIST v1.1. Otras medidas de resultados de eficacia fueron la SLP determinada por el comité de revisión independiente (CRI), el tiempo transcurrido hasta la progresión del SNC según el CRI en función de RECIST v1.1, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR) y la SG. Las medidas adicionales del resultado exploratorio fueron la

tasa de respuesta objetiva del SNC (TRO-SNC) y la duración de la respuesta del SNC (DR-SNC) según el CRI en pacientes con metástasis en el SNC al inicio.

Un total de 303 pacientes fueron aleatorizados para recibir ALECENSA (n=152) o crizotinib (n=151). Las características demográficas de los participantes del estudio fueron: 56% mujeres, edad promedio de 56 años (rango: 18 a 91 años), 50% blancos, 46% asiáticos, 1% negros y 3% de otras razas. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (92%) y nunca habían fumado (63%). El 40% (n=122) de los pacientes tenían metástasis en el SNC: de estos, 43 pacientes presentaban lesiones medibles del SNC según lo determinado por un CRI. El estudio ALEX demostró una mejora significativa en la SLP. El tiempo transcurrido hasta la progresión específica del SNC según la evaluación del CRI también mejoró significativamente; hubo una menor incidencia de progresión en el SNC como primer lugar de evolución de la enfermedad, solo o con progresión sistémica concomitante, en el grupo que recibió ALECENSA (12%) en comparación con el grupo que recibió crizotinib (45%). La Tabla 11 y la Figura 2 resumen los resultados de eficacia del estudio ALEX.

**Tabla 11: Resultados de eficacia en el estudio ALEX según la evaluación del CRI**

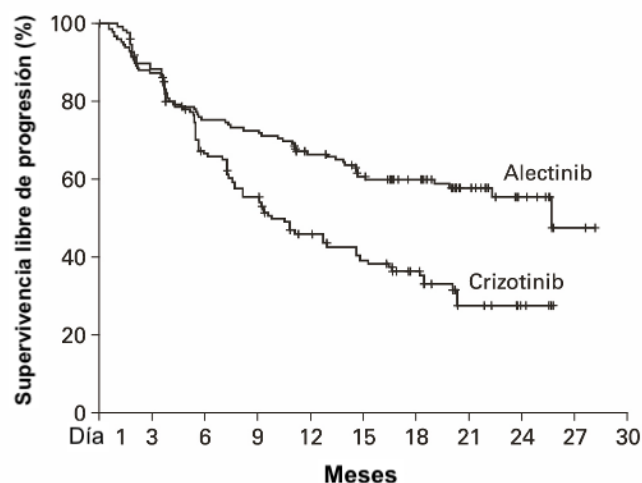
	<b>ALECENSA N=152</b>	<b>Crizotinib N=151</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	63 (41%)	92 (61%)
Progresión de la enfermedad (%)	51 (34%)	82 (54%)
Muerte (%)	12 (8%)	10 (7%)
Mediana en meses (IC del 95%)	25.7 (19.9, NE)	10.4 (7.7, 14.6)
Coefficiente de riesgo (IC del 95%) <sup>a</sup>	0.53 (0.38, 0.73)	
Valor de p <sup>b</sup>	< 0.0001	
<b>Tasa de respuesta global</b>		
Tasa de respuesta global, % (IC del 95%) <sup>c</sup>	79% (72, 85)	72% (64, 79)
Valor de p <sup>d</sup>	0.1652	
Respuesta completa, %	13%	6%
Respuesta parcial, %	66%	66%
<b>Duración de la respuesta</b>		
Número de pacientes con respuesta	n=120	n=109
Duración de la respuesta ≥6 meses	82%	57%
Duración de la respuesta ≥12 meses	64%	36%
Duración de la respuesta ≥18 meses	37%	14%

SNC: sistema nervioso central, TRG: tasa de respuesta general, CRI: comité de revisión independiente, IC: intervalo de confianza, NE: no estimable.

<sup>a, b, d</sup> Estratificado por raza (asiática vs. otras razas) y metástasis en el SNC en el inicio (presencia de metástasis vs. ausencia de metástasis) para el modelo de Cox, la prueba de orden logarítmico y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente.

<sup>c</sup> Intervalo de confianza binomial exacto del 95% de Clopper y Pearson.

**Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) en el estudio ALEX**



**Cant. en riesgo**

Crizotinib	151	128	92	74	57	46	33	12	4	
Alectinib	152	132	112	108	95	83	69	35	15	2

Los resultados de la SLP determinados según la evaluación del investigador (HR=0.48 [IC del 95%: 0.35-0.66] con un orden logarítmico estratificado <0.0001) fueron similares a los observados por el CRI. En el punto de corte de datos, los datos de supervivencia global no fueron definitivos.

La Tabla 12 resume los resultados de los análisis exploratorios preespecificados sobre la tasa de respuesta del SNC en pacientes que, en el inicio, presentaron lesiones medibles en el SNC.

**Tabla 12: Respuestas del SNC evaluadas por el CRI en pacientes que tenían lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio ALEX**

	<b>ALECENSA</b>	<b>Crizotinib</b>
<b>Evaluación de la respuesta tumoral del SNC</b>	N = 21	N = 22
Tasa de respuesta objetiva del SNC, % (IC del 95% <sup>a</sup> )	81% (58, 95)	50% (28,72)
Respuesta completa	38%	5%
Duración de la respuesta del SNC		
Número de pacientes con respuesta	17	11
Duración de la respuesta del SNC ≥ 12 meses	59%	36%

CRI: comité de revisión independiente; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable

<sup>a</sup> Intervalo de confianza binomial exacto del 95% de Clopper y Pearson

*CPCNP metastásico positivo para la ALK tratado previamente con crizotinib*

La seguridad y eficacia de ALECENSA se establecieron en dos ensayos clínicos multicéntricos de un solo grupo: NP28761 (NCT01588028) y NP28673 (NCT01801111). En ambos estudios, participaron pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK, que habían evolucionado mediante un

tratamiento con crizotinib, con CPCNP positivo para la ALK documentado según un análisis aprobado por la FDA y con un estado general del ECOG de 0-2. Los criterios de elegibilidad permitieron la inscripción de pacientes con quimioterapia previa y radioterapia del SNC previa, siempre que las metástasis del SNC se hayan mantenido estables durante al menos dos semanas. Todos los pacientes recibieron 600 mg de ALECENSA por vía oral dos veces al día. La principal medida de resultados de eficacia en ambos estudios fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) conforme a los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluada por el comité de revisión independiente (CRI). Otras medidas de resultados evaluadas por el CRI incluyeron la duración de la respuesta (DR), la TRO-SNC y la DR-SNC.

El estudio NP28761 se realizó en Norteamérica e incluyó a 87 pacientes. Las características demográficas y de enfermedad de los participantes al inicio del estudio NP28761 fueron: edad promedio de 54 años (rango de 29 a 79 años, 18% mayores de 65 años), 84% blancos y 8% asiáticos, 55% mujeres, 35% con un estado general del ECOG de 0 y 55% con un estado general del ECOG de 1, 100% no fumadores o exfumadores, 99% de estadio IV, 94% con adenocarcinoma y 74% con quimioterapia previa. Los lugares más frecuentes de metástasis extratorácicas incluyeron el SNC en un 60% (de los cuales el 65% había recibido radiación en el SNC), los ganglios linfáticos en un 43%, los huesos en un 36% y el hígado en un 34%.

El estudio NP28673 se llevó a cabo a nivel internacional con una participación de 138 pacientes. Las características demográficas y de enfermedad de los participantes al inicio del estudio NP28673 fueron: edad promedio de 52 años (rango de 22 a 79 años, 10% mayores de 65 años), 67% blancos y 26% asiáticos, 56% mujeres, 32% con un estado general del ECOG de 0 y 59% con un estado general del ECOG de 1, 98% no fumadores o exfumadores, 99% de estadio IV, 96% con adenocarcinoma y 80% con quimioterapia previa. Los lugares más frecuentes de metástasis extratorácicas incluyeron el SNC en un 61% (de los cuales el 73% había recibido radiación en el SNC), los huesos en un 51%, los ganglios linfáticos en un 38% y el hígado en un 30%.

La Tabla 13 resume los resultados de eficacia de los estudios NP28761 y NP28673 en todos los pacientes tratados. La duración promedio del seguimiento en el estudio NP28761 fue de 4.8 meses para las evaluaciones del CRI y del investigador, y en el estudio NP28673 fue de 10.9 meses para la evaluación del CRI y de 7.0 meses para la evaluación del investigador. Todas las respuestas fueron parciales.

**Tabla 13: Resultados de eficacia en los estudios NP28761 y NP28673**

Parámetro de eficacia	NP28761 (N=87)		NP28673 (N=138)	
	Evaluación del CRI*	Evaluación del investigador	Evaluación del CRI*	Evaluación del investigador
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	38% (28; 49)	46% (35; 57)	44% (36; 53)	48% (39; 57)
Número de pacientes con respuesta	33	40	61	66
Duración de la respuesta, mediana en meses (IC del 95%)	7.5 (4.9, Not Estimable)	NE (4.9, Not Estimable)	11.2 (9.6, Not Estimable)	7.8 (7.4, 9.2)

\* De acuerdo con la evaluación del CRI, 18 pacientes del estudio NP28761 y 16 pacientes del estudio NP28673 no presentaban una enfermedad medible en el inicio y fueron clasificados como pacientes sin respuesta en el análisis del CRI.

La Tabla 14 resume una evaluación de la TRO y la duración de la respuesta para las metástasis en el SNC del subgrupo de 51 pacientes del NP28761 y el NP28673 que presentaron lesiones medibles en el SNC al inicio según RECIST v1.1. Treinta y cinco (69%) pacientes con lesiones medibles en el SNC habían recibido radiación previa en el cerebro, incluidos 25 (49%) que completaron la radioterapia al menos 6 meses antes de iniciar el tratamiento con ALECENSA. Se observaron respuestas independientemente del estado previo de radiación en el cerebro.



**Tabla 14: Respuesta objetiva del SNC en pacientes con lesiones medibles en el SNC en los estudios NP28761 y NP28673**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>N=51</b>
Tasa de respuesta objetiva del SNC (IC del 95%)	61% (46, 74)
Respuesta completa	18%
Respuesta parcial	43%
Duración de la respuesta del SNC, mediana en meses (IC del 95%)	9.1 (5.8, no estimable)

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cápsulas duras de 150 mg, blancas, con la inscripción “ALE” impresa en tinta negra en la tapa y la inscripción “150 mg” impresa en tinta negra en el cuerpo, disponibles en las siguientes cantidades:

240 cápsulas por frasco: NDC 50242-130-01

Almacenamiento y estabilidad: No conservar a una temperatura superior a 30 °C (86 °F). Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indicar al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Informar al paciente acerca de lo siguiente:

### Hepatotoxicidad

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de elevación de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas. Indicar a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica en caso de tener signos o síntomas de elevación de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Informar a los pacientes sobre los riesgos de EPI/neumonitis grave. Indicar a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica si tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Insuficiencia renal

Informar a los pacientes sobre el riesgo de insuficiencia renal grave y potencialmente mortal. Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si detectan cambios en el color de la orina, disminución en la producción de orina o hinchazón en las piernas y los pies [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Bradicardia

Informar a los pacientes que pueden producirse síntomas de bradicardia, incluidos mareos, vahídos y síncope, durante el tratamiento con ALECENSA. Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica para informarle de estos síntomas y sobre el uso de cualquier medicamento para el corazón o la presión arterial [*ver Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Mialgia grave/Elevación de la CFC

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de mialgia, incluido dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables y/o persistentes. Indicar a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su

proveedor de atención médica si sienten debilidad o dolores musculares nuevos o que empeoran [*ver Advertencias y precauciones (5.5)*].

### Anemia hemolítica

Indicar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan cualquier signo o síntoma de anemia hemolítica [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*].

### Fotosensibilidad

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la fotosensibilidad. Indicar a los pacientes que eviten la exposición prolongada a la luz solar mientras reciben ALECENSA y durante, al menos, 7 días después de la discontinuación del fármaco del estudio, y que se protejan adecuadamente del sol. Indicar a los pacientes que usen protector solar y bálsamo labial (FPS  $\geq$  50) de amplio espectro contra rayos ultravioletas A (UVA)/ultravioletas B (UVB) a fin de protegerse contra posibles quemaduras solares [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

### Toxicidad embriofetal

ALECENSA puede provocar daño fetal si se recibe durante el embarazo. Se debe informar a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para el feto [*ver Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Informar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y durante, al menos, 5 semanas después de la última dosis de ALECENSA. Indicar a los pacientes que deben informar a su proveedor de atención médica sobre todo embarazo conocido o presunto [*ver Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Indicar a los pacientes de sexo masculino que tengan parejas mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y por 3 meses después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.3) y Toxicología no clínica (13.1)*].

### Lactancia

Indicar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con ALECENSA y durante 1 semana después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

### Administración

Indicar a los pacientes que tomen ALECENSA dos veces al día, junto con alimentos, y que traguen las cápsulas de ALECENSA enteras [*ver Dosificación y administración (2.2)*].

### Dosis omitida

Indicar a los pacientes que, si omiten una dosis de ALECENSA o vomitan después de tomar una dosis de ALECENSA, no deben tomar una dosis adicional, sino tomar la siguiente dosis a la hora habitual [*ver Dosificación y administración (2.2)*].

Distribuido por:

**Genentech USA, Inc.**

Miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

ALECENSA<sup>®</sup> es una marca comercial registrada de  
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón  
©2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALECENSA® (a-le-sen-sah)

(alectinib)

cápsulas

### ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ALECENSA?

**ALECENSA puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:**

- **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad).** Los problemas hepáticos son comunes durante el uso de ALECENSA y pueden ser graves. Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre al menos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, luego 1 vez al mes y según sea necesario durante el tratamiento con ALECENSA para controlar su función hepática. **Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas:**

- sensación de cansancio
- menos apetito de lo habitual
- amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos
- orina oscura
- picazón en la piel
- náuseas o vómitos
- dolor en el lado derecho de la zona del estómago
- sangrado o formación de moretones con mayor facilidad que lo normal

- **Problemas pulmonares.** ALECENSA puede causar hinchazón (inflamación) grave o potencialmente mortal de los pulmones durante el tratamiento. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma nuevo o que empeora, incluidos problemas para respirar, disnea, tos o fiebre.
- **Problemas renales.** ALECENSA puede causar problemas renales graves que podrían conducir a la muerte. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si detecta un cambio en la cantidad o el color de su orina, o si experimenta una hinchazón nueva o un empeoramiento de la hinchazón en las piernas o los pies.
- **Ritmo cardíaco lento (bradicardia).** ALECENSA puede causar latidos cardíacos muy lentos que pueden ser graves. Su proveedor de atención médica controlará su frecuencia cardíaca y presión arterial durante el tratamiento con ALECENSA. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene mareos, vahídos o desmayos durante el tratamiento con ALECENSA. Informe a su proveedor de atención médica si usa algún medicamento para el corazón o la presión arterial.
- **Dolor, sensibilidad y debilidad muscular grave (mialgia).** Los problemas musculares son frecuentes durante el tratamiento con ALECENSA y pueden ser graves. Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre al menos cada 2 semanas durante el primer mes y según sea necesario durante el tratamiento con ALECENSA. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene signos y síntomas nuevos de problemas musculares, incluido dolor muscular inexplicable o que no desaparece, sensibilidad o debilidad, o si tales síntomas empeoran.
- **Descomposición de los glóbulos rojos sanos antes de lo normal (anemia hemolítica).** Algunas personas que toman ALECENSA pueden desarrollar anemia hemolítica. Si esto le ocurre, es posible que no tenga suficientes glóbulos rojos sanos. Su proveedor de atención médica puede suspender temporalmente el tratamiento con ALECENSA y realizarle análisis de sangre, si es necesario, para comprobar este problema. Si usted desarrolla anemia hemolítica, su proveedor de atención médica podría indicarle que reanude el uso de ALECENSA a una dosis más baja cuando la anemia hemolítica desaparezca o que interrumpa su tratamiento con ALECENSA. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si su piel toma un color amarillento (ictericia), experimenta debilidad o mareos, o dificultad para respirar.

**Consulte la sección “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ALECENSA?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.**

### ¿Qué es ALECENSA?

ALECENSA es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a personas adultas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que es causado por un gen anómalo de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés):

- para ayudar a que el cáncer de pulmón no vuelva a aparecer luego de que el tumor se haya extirpado quirúrgicamente (adyuvante), o
- como tratamiento cuando el cáncer de pulmón se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastásico).

Su proveedor de atención médica le realizará una prueba para asegurarse de que ALECENSA es el medicamento indicado para usted.

Se desconoce si ALECENSA es seguro y eficaz en niños.

**Antes de tomar ALECENSA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:**

- tiene problemas hepáticos
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene un ritmo cardíaco lento
- está embarazada o tiene planes de estarlo. ALECENSA puede causarle daño al bebé en gestación.

**Mujeres que pueden quedar embarazadas:**

- Su proveedor de atención médica le realizará una prueba para ver si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con ALECENSA.
- Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y durante 5 semanas después de la última dosis de ALECENSA.
- Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con ALECENSA o si cree que puede estar embarazada.

Los **hombres** que tengan parejas mujeres con capacidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ALECENSA y durante 3 meses después de la última dosis de ALECENSA.

- está amamantando o tiene planes de hacerlo. Se desconoce si ALECENSA pasa a la leche materna. No se debe amamantar durante el tratamiento con ALECENSA hasta 1 semana después de la última dosis. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar al bebé durante este tiempo.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

**¿Cómo debo tomar ALECENSA?**

- Tome ALECENSA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica. No cambie su dosis ni deje de tomar ALECENSA a menos que se lo indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis de ALECENSA, interrumpir su tratamiento de forma temporal o incluso permanente si usted experimenta efectos secundarios.
- Tome ALECENSA 2 veces al día.
- Tome ALECENSA junto con alimentos.
- Trague las cápsulas de ALECENSA enteras. No abra ni disuelva el contenido de la cápsula.
- Si omite una dosis de ALECENSA, no tome la dosis omitida. Tome la siguiente dosis en su horario habitual.
- Si vomita después de tomar una dosis de ALECENSA, no tome otra dosis. Tome la siguiente dosis en su horario habitual.

**¿Qué debo evitar mientras tomo ALECENSA?**

Evite la exposición a la luz solar durante el tratamiento con ALECENSA y durante 7 días después de la última dosis de ALECENSA. Su piel podría estar más sensible al sol (fotosensibilidad), por lo que podría quemarse más fácilmente y sufrir quemaduras solares graves. Use una protección solar adecuada, como protector solar y bálsamo labial con un FPS 50 o superior, para protegerse contra las quemaduras solares.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ALECENSA?**

**ALECENSA puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:**

- **Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ALECENSA?”.**

**Los efectos secundarios más comunes de ALECENSA incluyen:**

- estreñimiento
- cansancio
- hinchazón en las manos, pies, tobillos, cara y párpados
- erupción cutánea
- tos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ALECENSA. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo almacenar ALECENSA?**

- No almacene ALECENSA a temperaturas superiores a los 30 °C (86 °F).
- Conserve las cápsulas de ALECENSA en su envase original.
- Mantenga las cápsulas de ALECENSA secas y lejos de la luz.

**Mantenga ALECENSA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de ALECENSA.**

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los indicados en el folleto de Información para el paciente. No use ALECENSA para una afección para la cual no haya sido recetado. No comparta ALECENSA con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede solicitarle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ALECENSA que esté escrita específicamente para profesionales de salud.

### **¿Cuáles son los ingredientes de ALECENSA?**

Ingrediente activo: alectinib

Ingredientes inactivos: monohidrato de lactosa, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico, estearato de magnesio y carboximetilcelulosa cálcica. La cubierta de la cápsula contiene: hipromelosa, carregenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, almidón de maíz y cera de carnaúba. La tinta de impresión contiene óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio azul n.º 2 FD&C (E132), cera de carnaúba, goma laca blanca y monooleato de glicerilo.

Distribuido por: Genentech, Inc., Miembro del grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

ALECENSA® es una marca comercial registrada de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, Japón

© 2024 Genentech, Inc.

Para obtener más información, visite [www.ALECENSA.com](http://www.ALECENSA.com) o llame al 1-800-253-2367.

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisión: 04/2024