

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 33,7 mg di lattosio (come monoidrato) e 6 mg di sodio (come sodio laurilsolfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida di colore bianco, lunga 19,2 mm, con impresse "ALE" e "150 mg" con inchiostro nero, rispettivamente, sulla testa e sul corpo della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento adiuvante del cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC) resecabile

Alecensa,, in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo completa resezione del tumore in pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo, ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

Trattamento del NSCLC in stadio avanzato

Alecensa in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo, in stadio avanzato.

Alecensa in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Alecensa deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Al fine di selezionare i pazienti affetti da NSCLC positivo per ALK, è necessario utilizzare un test per ALK, validato. Lo stato di NSCLC ALK-positivo deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con Alecensa.

Posologia

La dose raccomandata di Alecensa è 600 mg (quattro capsule da 150 mg) da assumere due volte al giorno in corrispondenza dei pasti (dose giornaliera totale pari a 1200 mg).

I pazienti con preesistente severa compromissione epatica (Child-Pugh C) devono ricevere una dose iniziale di 450 mg, due volte al giorno, in corrispondenza dei pasti (dose giornaliera totale di 900 mg).

Durata del trattamento

Trattamento adiuvante del NSCLC resecato

Il trattamento con Alecensa deve essere proseguito fino a recidiva della malattia, tossicità inaccettabile o per 2 anni.

Trattamento del NSCLC in stadio avanzato

Il trattamento con Alecensa deve essere proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Dosi assunte in ritardo o dimenticate

In caso di dimenticanza di una dose di Alecensa, questa può essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 6 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere una dose doppia (due dosi allo stesso tempo) per compensare la dose dimenticata. In caso di vomito dopo la somministrazione di una dose di Alecensa, il paziente deve assumere la dose successiva all'orario stabilito.

Adeguamento della dose

La gestione degli eventi avversi potrebbe richiedere la riduzione della dose, la sospensione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento con Alecensa. In base alla tollerabilità, la dose di Alecensa deve essere ridotta con riduzioni di 150 mg, due volte al giorno. Se il paziente non è in grado di tollerare una dose di 300 mg due volte al giorno, il trattamento con Alecensa deve essere interrotto definitivamente.

Le Tabelle 1 e 2 riportano le indicazioni per la modifica della dose.

Tabella 1 Schema di riduzione della dose

Schema di riduzione della dose	Livello della dose
Dose	600 mg due volte al giorno
Prima riduzione della dose	450 mg due volte al giorno
Seconda riduzione della dose	300 mg due volte al giorno

Tabella 2 Indicazioni per la modifica della dose, in caso di specifiche reazioni avverse da farmaci (ADR) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

Grado CTCAE	Trattamento con Alecensa
ILD/polmonite di qualsiasi grado di severità	Sospendere immediatamente il trattamento con Alecensa ed interromperlo definitivamente nel caso in cui non siano state individuate altre possibili cause di ILD/polmonite.
ALT o AST aumentate di > 5 volte l'ULN con livelli di bilirubina totale \leq 2 volte l'ULN	Sospendere temporaneamente il trattamento fino al ripristino del valore basale o al ritorno a \leq 3 volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1).
ALT o AST aumentate di > 3 volte l'ULN con aumento dei livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN in assenza di colestasi o emolisi	Interrompere definitivamente il trattamento con Alecensa.

Grado CTCAE	Trattamento con Alecensa
<p>Bradycardia^a di Grado 2 o Grado 3 (sintomatica, può essere severa e clinicamente significativa, intervento medico indicato)</p>	<p>Sospendere temporaneamente il trattamento fino al recupero di una bradicardia di Grado ≤ 1 (asintomatica) o ad una frequenza cardiaca ≥ 60 bpm. Valutare i farmaci concomitanti noti per causare bradicardia, nonché i medicinali anti-ipertensivi.</p> <p>Se viene identificato un medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia e ne viene sospesa la somministrazione, o se la sua dose viene modificata, riprendere il trattamento alla dose precedente dopo che la bradicardia è tornata al Grado ≤ 1 (asintomatica) o la frequenza cardiaca è tornata ad essere ≥ 60 bpm.</p> <p>Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia, o se la somministrazione dei farmaci concomitanti che possono contribuire alla bradicardia non viene sospesa e non ne viene modificata la dose, riprendere il trattamento alla dose ridotta (vedere Tabella 1) dopo che la bradicardia è tornata al Grado ≤ 1 (asintomatica) o la frequenza cardiaca è tornata ad essere ≥ 60 bpm.</p>
<p>Bradycardia^a di Grado 4 (conseguenze rischiose per la vita, indicato un intervento urgente)</p>	<p>Interrompere definitivamente il trattamento se non viene identificato alcun medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia.</p> <p>Se viene identificato un medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia e ne viene sospesa la somministrazione, o se la sua dose viene modificata, riprendere il trattamento alla dose ridotta (vedere Tabella 1) dopo che la bradicardia è tornata al Grado ≤ 1 (asintomatica) o la frequenza cardiaca è tornata ad essere ≥ 60 bpm, con monitoraggio frequente, come clinicamente indicato.</p> <p>In caso di ricomparsa dell'evento, interrompere definitivamente il trattamento.</p>

Grado CTCAE	Trattamento con Alecensa
Aumento dei livelli di CPK > 5 volte l'ULN	Sospendere temporaneamente il trattamento fino al recupero del valore basale o ad un valore $\leq 2,5$ volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla stessa dose.
CPK aumentata > 10 volte l'ULN o CPK aumentata > 5 volte l'ULN per la seconda volta	Sospendere temporaneamente il trattamento fino al recupero del valore basale o ad un valore $\leq 2,5$ volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1).
Anemia emolitica con livelli di emoglobina < 10 g/dL (Grado ≥ 2)	Sospendere temporaneamente il trattamento fino a risoluzione dell'evento, quindi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1).

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; CPK = creatinfosfochinasi; CTCAE = criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute; ILD = malattia polmonare interstiziale; ULN = limite superiore della norma.

^a Frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto (bpm).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Nei pazienti con preesistente compromissione epatica, da lieve (Child-Pugh A) a moderata (Child-Pugh B), non è necessario effettuare alcuna correzione della dose iniziale. I pazienti con preesistente compromissione epatica severa (Child-Pugh C), devono ricevere una dose iniziale di 450 mg, due volte al giorno (dose giornaliera totale di 900 mg) (vedere paragrafo 5.2). Per tutti i pazienti con compromissione epatica, si consiglia un appropriato monitoraggio (ad esempio, marcatori della funzionalità epatica), vedere paragrafo 4.4

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, da lieve a moderata, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Alecensa non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa. Tuttavia, poiché l'eliminazione di alectinib per via renale è trascurabile, nei pazienti con compromissione renale severa non è necessario effettuare alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

In pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni, i dati limitati su sicurezza ed efficacia di Alecensa non indicano la necessità di effettuare alcuna correzione della dose in tali soggetti (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati su pazienti di età superiore a 80 anni.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, la sicurezza e l'efficacia di Alecensa non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Peso corporeo estremo (> 130 kg)

Sebbene le simulazioni del profilo farmacocinetico di Alecensa non indichino una bassa esposizione nei pazienti di peso corporeo estremo (ossia > 130 kg), alectinib è caratterizzato da un'ampia distribuzione e gli studi clinici condotti su alectinib hanno arruolato soggetti di peso corporeo compreso tra 36,9 e 123 kg. Non vi sono dati disponibili sui pazienti di peso corporeo superiore a 130 kg.

Modo di somministrazione

Alecensa è un medicinale per uso orale. Le capsule rigide devono essere ingerite intere, non devono essere aperte, né disciolte e devono essere assunte in corrispondenza dei pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad alectinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Negli studi clinici condotti con Alecensa sono stati segnalati casi di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per sintomi respiratori indicativi di polmonite. Nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite, il trattamento con Alecensa deve essere sospeso immediatamente e deve essere definitivamente interrotto se non sono state individuate altre possibili cause di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

Nei pazienti arruolati negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa, si sono osservati aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato aminotransferasi (AST) superiori a più di 5 volte il limite superiore della norma (ULN), nonché aumenti dei livelli di bilirubina superiori a più di 3 volte l'ULN (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi si sono verificati, nella maggior parte dei casi, durante i primi 3 mesi di trattamento. Negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa è stato segnalato che tre pazienti con aumento dei livelli di AST/ALT di Grado 3-4, hanno manifestato una lesione del fegato indotta dal medicinale. Nell'ambito degli studi clinici condotti con Alecensa, un paziente ha manifestato un aumento concomitante dei livelli di ALT o AST pari o superiori a 3 volte l'ULN, e di bilirubina totale pari o superiori a 2 volte l'ULN, con valori normali di fosfatasi alcalina.

I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati al basale e, in seguito, ogni 2 settimane, durante i primi 3 mesi di trattamento. Successivamente, poiché tali eventi possono manifestarsi anche dopo tre mesi, il monitoraggio deve essere eseguito a cadenza periodica, con test più frequenti nei pazienti che sviluppano aumenti dei livelli di bilirubina e delle aminotransferasi epatiche. In base alla severità della reazione avversa da farmaci, il trattamento con Alecensa deve essere temporaneamente sospeso e ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente, come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Mialgia severa e creatinfosfochinasi (CPK) aumentata

Negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa, sono stati segnalati pazienti che hanno manifestato mialgia o dolore muscoloscheletrico, inclusi eventi di Grado 3 (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa, si sono manifestati aumenti dei livelli di CPK, inclusi eventi di Grado 3 (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673), il tempo mediano per la comparsa dell'aumento dei livelli di CPK di Grado ≥ 3 è stato di 15 giorni.

I pazienti devono essere istruiti a segnalare l'eventuale insorgenza di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza di natura inspiegabile. I livelli di CPK devono essere monitorati ogni due settimane per il primo mese di trattamento e come clinicamente indicato nei pazienti che riportano sintomi. Sulla base della severità dell'aumento dei livelli di CPK, il trattamento con Alecensa deve essere sospeso e successivamente ripreso alla stessa dose o con una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Bradycardia

Può manifestarsi bradicardia sintomatica associata all'uso di Alecensa (vedere paragrafo 4.8). La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa devono essere monitorate, come clinicamente indicato. Nei casi di bradicardia asintomatica, non è necessario modificare la dose (vedere paragrafo 4.2). Se il paziente manifesta bradicardia sintomatica o rischioso per la vita, i farmaci concomitanti noti per causare bradicardia, nonché i medicinali anti-ipertensivi, devono essere valutati ed il trattamento con

Alecensa deve essere corretto come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5, “Substrati di P-gp” e “Substrati di BCRP”).

Anemia emolitica

In pazienti in trattamento con Alecensa, sono stati segnalati casi di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.8). Qualora la concentrazione di emoglobina fosse inferiore a 10 g/dL e si sospettasse un’anemia emolitica, interrompere il trattamento con Alecensa e procedere con gli opportuni esami di laboratorio. Se l’anemia emolitica venisse confermata, dopo sua risoluzione, il trattamento con Alecensa andrà ripreso ad una dose ridotta, come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Perforazione gastrointestinale

Sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale, nei pazienti maggiormente a rischio (per es., anamnesi positiva per diverticolite, metastasi al tratto gastrointestinale, uso concomitante di medicinali con rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale), trattati con alectinib. Nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale occorre valutare la possibilità di interrompere il trattamento con Alecensa. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di perforazione gastrointestinale, nonché della necessità di richiedere rapidamente un consulto nel caso in cui si manifestino.

Fotosensibilità

È stata segnalata fotosensibilità ai raggi solari, in associazione alla somministrazione di Alecensa (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere raccomandato di evitare l’esposizione prolungata al sole durante l’assunzione di Alecensa e per almeno 7 giorni dopo l’interruzione del trattamento. Ai pazienti deve essere altresì raccomandato di utilizzare una protezione solare ad ampio spettro contro i raggi ultravioletti A (UVA)/ultravioletti B (UVB) e burro di cacao per le labbra (fattore di protezione [SPF] \geq 50), per proteggersi dalle scottature solari.

Tossicità embrio-fetale

Alecensa potrebbe arrecare danni al feto, in caso di somministrazione durante la gravidanza. Le pazienti in età fertile, in terapia con Alecensa, devono utilizzare metodi di contraccezione altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo la somministrazione dell’ultima dose di Alecensa (vedere paragrafi 4.5, 4.6 e 5.3). I pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile, devono utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l’ultima dose di Alecensa (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit congenito di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 48 mg di sodio per dose giornaliera (1200 mg), equivalente al 2,4% della dose giornaliera massima raccomandata dall’OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su alectinib

Sulla base dei dati *in vitro*, il citocromo CYP3A4 è l’enzima primariamente coinvolto nel metabolismo sia di alectinib che di M4, il suo principale metabolita attivo. CYP3A, inoltre, contribuisce per il 40-50% del metabolismo epatico totale. *In vitro*, M4 ha mostrato una potenza ed un’attività simili contro ALK.

Induttori del CYP3A

Con una dose orale singola da 600 mg di alectinib, la co-somministrazione di dosi orali ripetute da 600 mg/die di rifampicina, un potente induttore del CYP3A, ha ridotto la C_{max} e l’ AUC_{inf} di alectinib, rispettivamente, del 51% e del 73% e ha indotto un aumento della C_{max} e dell’ AUC_{inf} di M4, rispettivamente, di 2,20 e 1,79 volte. L’effetto sull’esposizione combinata ad alectinib e M4 si è

rivelato minore, riducendo il C_{max} e AUC_{inf} , rispettivamente, del 4% e del 18%. In base agli effetti sull'esposizione combinata ad alectinib e M4, quando Alecensa viene co-somministrato con induttori del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti induttori del CYP3A (inclusi, ma non limitati a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]).

Inibitori del CYP3A

Con una dose orale singola da 300 mg di alectinib, la co-somministrazione di dosi orali ripetute da 400 mg/BID di posaconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha indotto un aumento dell'esposizione ad alectinib, con un incremento della C_{max} e dell' AUC_{inf} , rispettivamente, di 1,18 e 1,75 volte, e ha ridotto la C_{max} e l' AUC_{inf} di M4, rispettivamente, del 71% e del 25%. L'effetto sull'esposizione combinata ad alectinib e M4 si è rivelato minore, riducendo la C_{max} del 7% ed aumentando l' AUC_{inf} di 1,36 volte. In base all'effetto sull'esposizione combinata ad alectinib e M4, quando Alecensa viene co-somministrato con inibitori del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, nefazodone, succo di pompelmo o arance di Siviglia).

Medicinali che determinano un aumento del pH gastrico

Dosi multiple di esomeprazolo, un inibitore di pompa protonica, 40 mg/die, non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione combinata ad alectinib e M4. Pertanto, quando Alecensa viene co-somministrato con inibitori di pompa protonica o altri medicinali che determinano un aumento del pH gastrico (per es., H_2 antagonisti o antiacidi), non è necessario effettuare alcuna correzione della dose.

Effetto dei trasportatori sulla distribuzione di alectinib

M4 è un substrato della glicoproteina P (P-gp). Poiché alectinib inibisce la P-gp, si prevede che la somministrazione concomitante con inibitori della P-gp non abbia un effetto rilevante sull'esposizione a M4.

Effetti di alectinib su altri medicinali

Substrati del CYP

In vitro, alectinib e M4 mostrano una debole attività inibitoria tempo-dipendente su CYP3A4 e, alle concentrazioni cliniche, alectinib mostra uno scarso potenziale di induzione del CYP3A4 e del CYP2B6.

L'impiego di dosi multiple di 600 mg di alectinib non ha influito sull'esposizione a midazolam (2 mg), un substrato sensibile del CYP3A. Pertanto, quando alectinib viene co-somministrato con i substrati del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose.

Un rischio di induzione del CYP2B6 e degli enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR), oltre al CYP3A4, non può essere completamente escluso. L'efficacia dei contraccettivi orali somministrati in concomitanza, potrebbe risultare ridotta.

Substrati di P-gp

In vitro alectinib ed il suo principale metabolita attivo, M4, inibiscono il trasportatore di efflusso P-gp. Alectinib e M4 potrebbero quindi, potenzialmente, aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di P-gp co-somministrati. Quando Alecensa viene co-somministrato con i substrati di P-gp (per es., digossina, dabigatran etexilato, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib e lapatinib), si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio.

Substrati della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP)

In vitro alectinib e M4 inibiscono il trasportatore di efflusso BCRP. Alectinib e M4 potrebbero quindi, potenzialmente, aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di BCRP co-somministrati. Quando Alecensa viene co-somministrato con i substrati di BCRP (per es., metotressato, mitoxantrone, topotecan e lapatinib), si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/

Alle donne in età fertile deve essere raccomandato di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con Alecensa (vedere paragrafo 4.4).

Contracezione nei pazienti di sesso femminile

Le pazienti in età fertile che ricevono Alecensa, durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose di Alecensa, devono utilizzare metodi di contraccezione altamente efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Contracezione nei pazienti di sesso maschile

I pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile, devono utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di Alecensa (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati sull'uso di alectinib nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti. Se somministrato ad una donna in gravidanza, alectinib, sulla base del suo meccanismo d'azione, potrebbe causare danni al feto. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Le pazienti che iniziano una gravidanza durante il trattamento o nei 5 settimane successive alla somministrazione dell'ultima dose di Alecensa, devono rivolgersi al medico ed essere informate dei potenziali rischi per il feto.

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile che scoprono di essere in stato di gravidanza, mentre il paziente di sesso maschile sta assumendo Alecensa, o durante i 3 mesi successivi all'ultima dose di Alecensa, devono contattare il proprio medico e alla loro partner è raccomandato un consulto medico, a causa del potenziale danno al feto derivante dalla gravidanza, sulla base del potenziale aneugenico (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se alectinib e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il neonato/lattante. Alle madri deve essere raccomandato di evitare l'allattamento al seno durante il trattamento con Alecensa.

Fertilità

Per valutare l'effetto di alectinib sulla fertilità, non sono stati condotti studi sugli animali. Negli studi di tossicità generale non sono stati osservati effetti dannosi sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alecensa altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si raccomanda cautela nel guidare veicoli o nell'usare macchinari, poiché i pazienti in terapia con Alecensa potrebbero manifestare bradicardia sintomatica (per es., sincope, capogiri, ipotensione) o disturbi della visione (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati riportati di seguito riflettono l'esposizione ad Alecensa in 533 pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo resecato o in stadio avanzato. Negli studi clinici registrativi, questi pazienti sono stati trattati con Alecensa alla dose raccomandata di 600 mg, due volte al giorno, per il trattamento adiuvante del NSCLC resecato (BO40336, ALINA) o per il trattamento del NSCLC in stadio avanzato (BO28984, ALEX, NP28761, NP28673). Per ulteriori informazioni sui partecipanti alle sperimentazioni cliniche, vedere paragrafo 5.1.

Nello studio BO40336 (ALINA; N = 128), la durata mediana dell'esposizione ad Alecensa è stata di 23,9 mesi. Nello studio BO28984 (ALEX; N = 152), la durata mediana dell'esposizione ad Alecensa è stata di 28,1 mesi. Negli studi clinici di fase II (NP28761, NP28673; N = 253), la durata mediana dell'esposizione ad Alecensa è stata di 11,2 mesi.

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni ($\geq 20\%$) sono state stipsi, mialgia, edema, anemia, eruzione cutanea, bilirubina aumentata, ALT aumentata e AST aumentata.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 elenca le ADR segnalate nei pazienti trattati con Alecensa nell'ambito degli studi clinici (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Le ADR riportate nella Tabella 3 sono presentate sulla base della classificazione per sistemi e organi e alle categorie di frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza e di severità. All'interno di ciascuna classe di frequenza e di severità, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3 Sommario delle reazioni avverse da farmaci segnalate per Alecensa, nell'ambito degli studi clinici (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N = 533)

Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Categoria di frequenza (gradi 3-4)
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia ¹⁾	Molto comune	Comune
Anemia emolitica ²⁾	Comune	-*
Patologie del sistema nervoso		
Disgeusia ³⁾	Comune	Non comune
Patologie dell'occhio		
Disturbi della visione ⁴⁾	Comune	-*
Patologie cardiache		
Bradycardia ⁵⁾	Molto comune	-*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Malattia polmonare interstiziale/polmonite	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Non comune
Vomito	Molto comune	Non comune
Stipsi	Molto comune	Non comune
Nausea	Molto comune	Non comune

Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA)	Alecensa N = 533	
	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Categoria di frequenza (gradi 3-4)
Stomatite ⁶⁾	Comune	Non comune
Patologie epatobiliari		
AST aumentata	Molto comune	Comune
ALT aumentata	Molto comune	Comune
Bilirubina aumentata ⁷⁾	Molto comune	Comune
Fosfatasi alcalina aumentata	Molto comune	Non comune
Danno epatico da farmaci ⁸⁾	Non comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ⁹⁾	Molto comune	Comune
Fotosensibilità	Comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia ¹⁰⁾	Molto comune	Non comune
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Molto comune	Non comune
Patologie renali e urinarie		
Lesione renale acuta	Non comune	Non comune**
Creatinina ematica aumentata	Comune	Non comune**
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Edema ¹¹⁾	Molto comune	Non comune
Esami diagnostici		
Peso aumentato	Molto comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Iperuricemia ¹²⁾	Comune	-*

* Non sono state osservate ADR di Grado 3-4.

** Incluso un evento di Grado 5 (osservato nell'ambito del NSCLC in stadio avanzato).

¹⁾ Inclusi casi di anemia, emoglobina diminuita e anemia normocromica normocitica.

²⁾ Casi segnalati nello studio BO40336 (N = 128).

³⁾ Inclusi casi di disgeusia, ipogeusia e disturbo del gusto.

⁴⁾ Inclusi casi di visione annebbiata, compromissione della visione, mosche volanti nel vitreo, acuità visiva ridotta, astenopia, diplopia, fotofobia e fotopsia.

⁵⁾ Inclusi casi di bradicardia e bradicardia sinusale.

⁶⁾ Inclusi casi di stomatite e ulcerazione della bocca.

⁷⁾ Inclusi casi di bilirubina ematica aumentata, iperbilirubinemia, bilirubina coniugata aumentata e bilirubina ematica non coniugata aumentata.

⁸⁾ Inclusi due pazienti con danno epatico da farmaci codificato secondo la terminologia MedDRA e un paziente nel quale sono state segnalate AST e ALT aumentate di Grado 4, che presentava danno epatico da farmaci documentato da biopsia del fegato.

⁹⁾ Inclusi casi di eruzione cutanea, eruzione maculo-papulosa, dermatite acneiforme, eritema, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculare, eruzione esfoliativa ed esantema eritematoso.

¹⁰⁾ Inclusi casi di mialgia, dolore muscoloscheletrico e artralgia.

¹¹⁾ Inclusi casi di edema periferico, edema, edema generalizzato, edema delle palpebre, edema periorbitale, edema della faccia, edema localizzato, tumefazione periferica, tumefazione del viso, tumefazione del labbro, tumefazione, tumefazione articolare e tumefazione della palpebra.

¹²⁾ Inclusi casi di iperuricemia e acido urico ematico aumentato.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Negli studi clinici, si è manifestata ILD/polmonite nell'1,3% dei pazienti trattati con Alecensa, lo 0,4% di questi casi era di Grado 3 mentre nello 0,9% dei pazienti si sono verificate interruzioni del trattamento dovute a ILD/polmonite. Nello studio clinico di fase III BO28984, nei pazienti trattati con

Alecensa non sono stati segnalati casi di ILD/polmonite di Grado 3 o 4 che invece, sono stati invece osservati nel 2,0% dei pazienti trattati con crizotinib. Non sono stati segnalati casi di ILD con esito fatale in nessuno degli studi clinici. I pazienti devono essere monitorati per la presenza di sintomi polmonari indicativi di polmonite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Epatotossicità

Negli studi clinici, tre pazienti hanno manifestato danno epatico da farmaci documentato (inclusi due pazienti con danno epatico da farmaci segnalato con questo terminologia e un paziente in cui sono state segnalate AST e ALT aumentate di Grado 4 con danno epatico da farmaci documentato da biopsia del fegato). Nei pazienti trattati con Alecensa, negli studi clinici, sono state segnalate reazioni avverse di AST e ALT aumentate (rispettivamente, 22,7% e 20,1%). Questi eventi erano per la maggior parte di intensità di Grado 1 e 2, mentre eventi di Grado ≥ 3 di AST e ALT aumentate sono stati segnalati, rispettivamente, nel 3,0% e nel 3,2% dei pazienti. Gli eventi si sono generalmente manifestati durante i primi 3 mesi di trattamento, sono stati solitamente transitori e si sono risolti con la sospensione temporanea del trattamento con Alecensa (rispettivamente, per il 2,3% ed il 3,6% dei pazienti) o con la riduzione della dose (rispettivamente, per l'1,7% e l'1,5% dei pazienti). Nell'1,1% e nell'1,3% dei casi, l'aumento, rispettivamente, dei livelli di AST e ALT ha comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nello studio clinico di fase III BO28984, AST o ALT aumentate di Grado 3 o 4, sono stati osservate nel 5% dei pazienti trattati con Alecensa, contro il 16% e l'11% dei pazienti trattati con crizotinib.

Nell'ambito degli studi clinici, nel 25,1% dei pazienti trattati con Alecensa, sono state segnalate reazioni avverse di bilirubina aumentata. Questi eventi erano per la maggior parte di intensità di Grado 1 e 2, mentre eventi di Grado ≥ 3 sono stati segnalati nel 3,4% dei pazienti. Gli eventi si sono verificati generalmente durante i primi 3 mesi di trattamento, sono stati solitamente transitori e si sono risolti per la maggior parte con la modifica della dose. Nel 7,7% dei pazienti, la bilirubina aumentata ha comportato modifiche della dose, mentre nell'1,5% dei pazienti ha determinato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nello studio clinico di fase III BO28984, gli aumenti dei livelli di bilirubina di Grado 3 o 4 hanno interessato il 3,9% dei pazienti trattati con Alecensa e nessun paziente tra quelli trattati con crizotinib.

Nell'ambito degli studi clinici, un paziente (0,2%) trattato con Alecensa ha manifestato aumenti concomitanti dei livelli di ALT o AST uguali o superiori a tre volte l'ULN e di bilirubina totale pari o superiori a due volte l'ULN, in presenza di valori normali di fosfatasi alcalina.

I pazienti devono essere monitorati per controllare i parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, come specificato nel paragrafo 4.4, e gestiti sulla base delle raccomandazioni illustrate nel paragrafo 4.2.

Bradycardia

Nell'ambito degli studi clinici, nell'11,1% dei pazienti trattati con Alecensa, sono stati segnalati casi di bradicardia di Grado 1 o 2. Nessun paziente ha manifestato eventi di severità di Grado ≥ 3 . 102 pazienti (19,6%) su 521 trattati con Alecensa, per cui erano disponibili ECG in serie, dopo somministrazione della dose hanno manifestato valori di frequenza cardiaca inferiori a 50 battiti al minuto (bpm). Nello studio clinico di fase III BO28984, il 15% dei pazienti trattati con Alecensa, dopo la somministrazione della dose, ha presentato valori di frequenza cardiaca inferiori a 50 bpm, contro il 21% dei pazienti trattati con crizotinib. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti sulla base delle raccomandazioni illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4. Nessun caso di bradicardia ha comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa.

Mialgia severa e creatinfosfochinasi (CPK) aumentata

Nell'ambito degli studi clinici, nel 34,9% dei pazienti trattati con Alecensa sono stati segnalati casi di mialgia, che includono eventi di mialgia (24,0%), artralgia (16,1%) e dolore muscoloscheletrico (0,9%). Gli eventi erano per la maggior parte di Grado 1 o 2 e cinque pazienti (0,9%) hanno manifestato un evento di Grado 3. Per 9 pazienti (1,7%), a causa di questi eventi avversi, è stato necessario apportare modifiche alla dose del trattamento con Alecensa. Il trattamento con Alecensa non è stato interrotto a causa di questi eventi di mialgia. Negli studi clinici condotti con Alecensa si

sono verificati aumenti dei livelli di CPK nel 55,6% dei 491 pazienti per i quali si disponeva di dati di laboratorio relativi a questo enzima. L'incidenza di CPK aumentata di Grado ≥ 3 è risultata pari al 5,5%. Il tempo mediano alla comparsa dell'aumento dei livelli di CPK di Grado ≥ 3 è stato di 15 giorni negli studi. Nel 5,3% dei pazienti, è stato necessario apportare modifiche alla dose a causa della CPK aumentata; l'interruzione del trattamento con Alecensa non è avvenuta a causa della CPK aumentata. Nello studio clinico BO28984, in un paziente (0,7%) del braccio alectinib e in due pazienti (1,3%) del braccio crizotinib, è stata segnalata artralgia severa. Nel 3,9% dei pazienti trattati con Alecensa e nel 3,3% dei pazienti trattati con crizotinib è stata segnalata CPK aumentata di Grado ≥ 3 .

Anemia emolitica

Nell'ambito degli studi clinici, è stata osservata anemia emolitica nel 3,1% dei pazienti trattati con Alecensa. Questi casi sono stati di Grado 1 o 2 (non gravi) e non hanno causato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eventi gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali più comunemente segnalate sono state stipsi (38,6%), nausea (17,4%), diarrea (17,4%) e vomito (12,0%). Questi eventi erano per la maggior parte di intensità lieve o moderata; eventi di Grado 3 sono stati segnalati per diarrea (0,9%), nausea (0,4%), vomito (0,2%) e stipsi (0,4%). Questi eventi non hanno comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Negli studi clinici, il tempo mediano alla comparsa di eventi di stipsi, nausea, diarrea e/o vomito è risultato pari a 21 giorni. Dopo il primo mese di trattamento gli eventi sono diminuiti in termini di frequenza. Nello studio clinico di fase III BO28984, sono stati segnalati eventi di Grado 3 e 4 di nausea, diarrea e stipsi, ognuno in un paziente (0,7%) del braccio alectinib, e nel braccio crizotinib l'incidenza di eventi segnalati di Grado 3 e 4 di nausea, diarrea, e vomito è stata, rispettivamente, del 3,3%, del 2,0% e del 3,3%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I pazienti in cui si verifica sovradosaggio devono essere tenuti sotto stretta osservazione e deve essere istituita una terapia di supporto generale. Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio di Alecensa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi; codice ATC: L01ED03.

Meccanismo d'azione

Alectinib è un inibitore potente e altamente selettivo dei recettori tirosin-chinasici ALK e dei recettori tirosin-chinasici RET (*REarranged during Transfection*). Nell'ambito degli studi preclinici, l'inibizione dell'attività tirosinchinasica di ALK ha comportato il blocco, a valle, delle vie di trasduzione del segnale, inclusi il trasduttore del segnale e l'attivatore della trascrizione 3 (STAT 3) e la fosfoinositide 3-chinasi (PI3K)/protein-chinasi B (AKT), nonché l'induzione della morte programmata delle cellule tumorali (apoptosi).

Alectinib, sia *in vitro* che *in vivo*, ha dimostrato attività contro le forme mutate dell'enzima ALK, comprese le mutazioni responsabili della resistenza a crizotinib. *In vitro*, il principale metabolita di alectinib (M4) ha mostrato una potenza ed un'attività simili.

Sulla base dei dati preclinici, alectinib non è un substrato né della P-gp, né di BCRP, entrambi trasportatori di efflusso a livello della barriera ematoencefalica, e, pertanto, è in grado di distribuirsi ed essere trattenuto nel sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza cliniche

Trattamento adiuvante del NSCLC ALK-positivo resecato

In uno studio clinico di fase III, internazionale, randomizzato e in aperto (BO40336; ALINA), è stata stabilita l'efficacia di Alecensa per il trattamento adiuvante di pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, dopo resezione completa del tumore. I pazienti reclutabili dovevano presentare NSCLC, negli stadi da IB (tumori ≥ 4 cm) a IIIA, secondo il sistema di stadiazione dell'*Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC), 7^a edizione, con malattia ALK-positiva identificata mediante un test di ALK che reca la marcatura CE effettuato a livello locale o mediante il test immunohistochimico (IHC) Ventana ALK (D5F3) effettuato a livello centralizzato.

I pazienti ad alto rischio di recidiva che rientrano nell'indicazione terapeutica e riflettono la popolazione di pazienti affetti da NSCLC, negli stadi da IB (tumori ≥ 4 cm) a IIIA, secondo la 7^a edizione del sistema di stadiazione UICC/AJCC, sono definiti sulla base dei seguenti criteri di selezione:

tumori di dimensione ≥ 4 cm; oppure tumori di qualsiasi dimensione con stato N1 o N2; oppure tumori invasivi delle strutture toraciche (invasività diretta di pleura parietale, parete toracica, diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio parietale, mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena); oppure tumori che sono associati al bronco principale e si estendono a < 2 cm dalla carena, ma senza interessarla; oppure tumori associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; oppure tumori con uno o più noduli separati nello stesso lobo o in un lobo ipsilaterale diverso rispetto a quello del tumore primitivo.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con stato N2 e tumori che avevano invaso anche mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena oppure con uno o più noduli tumorali separati in un lobo ipsilaterale diverso.

Dopo la resezione, i pazienti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) per ricevere il trattamento con Alecensa o la chemioterapia a base di platino dopo resezione del tumore. La randomizzazione è stata stratificata per etnia (asiatici e non asiatici) e stadio della malattia (IB, II e IIIA). Alecensa è stato somministrato alla dose orale raccomandata di 600 mg due volte al giorno per un totale di 2 anni o fino a recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La chemioterapia a base di platino è stata somministrata per via endovenosa per 4 cicli, ciascuno della durata di 21 giorni, sulla base di uno dei seguenti regimi:

cisplatino 75 mg/m² il 1° Giorno più vinorelbina 25 mg/m² il 1° e l'8° Giorno;
cisplatino 75 mg/m² il 1° Giorno più gemcitabina 1250 mg/m² il 1° e l'8° Giorno;
cisplatino 75 mg/m² il 1° Giorno più pemetrexed 500 mg/m² il 1° Giorno.

In caso di intolleranza al regime a base di cisplatino, è stato somministrato carboplatino al posto di cisplatino nelle suddette combinazioni, a una dose corrispondente a un'area sotto la curva concentrazione plasmatica di carboplatino libero/tempo (AUC) di 5 mg/mL/min o a un'AUC di 6 mg/mL/min.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (DFS) come valutata dallo sperimentatore. La DFS era definita come il tempo compreso tra la data della randomizzazione e la data di insorgenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi, qualunque si fosse

manifestato per primo: prima recidiva documentata della malattia, nuovo NSCLC primitivo o decesso per qualsiasi causa. Gli obiettivi secondari (*secondary endpoint*) ed esplorativi di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS) e il tempo alla recidiva nel sistema nervoso centrale (SNC) o al decesso (DFS-SNC).

In totale sono stati studiati 257 pazienti: 130 sono stati randomizzati al braccio trattato con Alecensa, mentre 127 sono stati randomizzati al braccio trattato con la chemioterapia. Nel complesso, l'età mediana era di 56 anni (intervallo: 26-87), il 24% aveva ≥ 65 anni, il 52% erano donne, il 56% era di etnia asiatica, il 60% non aveva mai fumato, il 53% presentava un PS secondo ECOG di 0, il 10% dei pazienti era affetto da malattia allo stadio IB, il 36% da malattia allo stadio II e il 54% da malattia allo stadio IIIA.

Lo studio ALINA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DFS nei pazienti trattati con Alecensa rispetto alle popolazioni di pazienti, trattati con la chemioterapia, in stadio II-IIIa e in stadio da IB (≥ 4 cm) a IIIa (ITT). I dati relativi all'OS non erano maturi al momento dell'analisi della DFS, con il 2,3% dei decessi complessivamente segnalati. La durata mediana dell'osservazione (*follow-up*) per la sopravvivenza è stata di 27,8 mesi nel braccio trattato con Alecensa e di 28,4 mesi nel braccio trattato con la chemioterapia.

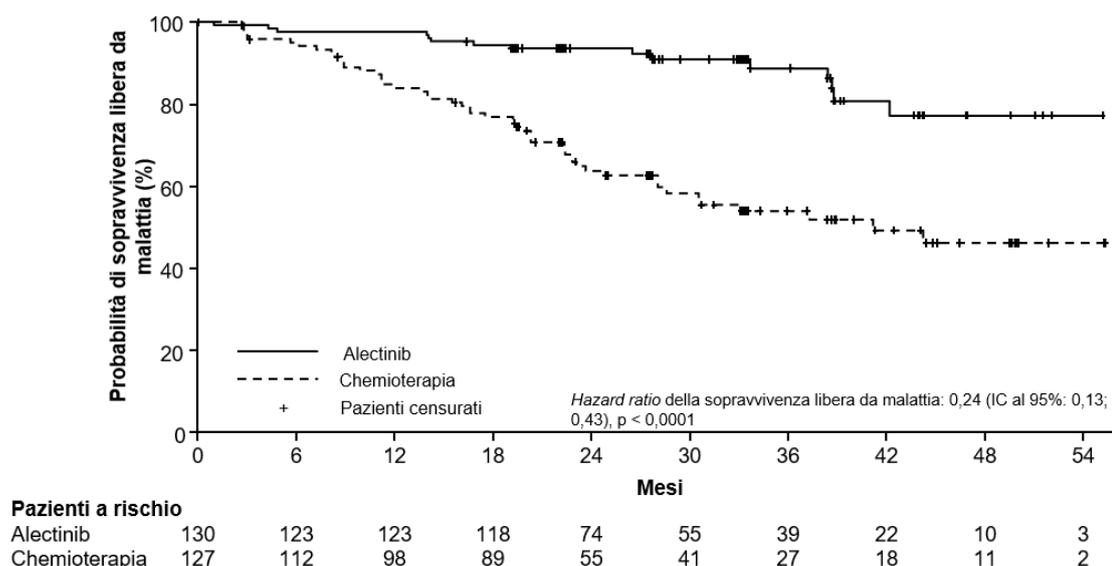
I risultati di efficacia in termini di DFS sono sintetizzati nella Tabella 4 e nella Figura 1.

Tabella 4 Risultati relativi alla DFS valutata dallo sperimentatore nello studio ALINA

Parametro di efficacia	Stadio II-IIIa		Popolazione ITT	
	Alecensa N = 116	Chemioterapia N = 115	Alecensa N = 130	Chemioterapia N = 127
Numero di eventi di DFS (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
DFS mediana, mesi (IC al 95%)	NE (NE; NE)	44,4 (27,8; NE)	NE (NE; NE)	41,3 (28,5; NE)
HR stratificato (IC al 95%)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
Valore di <i>p</i> (<i>log-rank</i>)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = sopravvivenza libera da malattia; ITT = Intenzione a trattare (*intention-to-treat*); IC = intervallo di confidenza; NE = non stimabile; HR = *hazard ratio*. *Stratificato per etnia nello stadio II-IIIa, stratificato per etnia e stadio nello stadio IB-IIIa.

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier della DFS nella popolazione ITT, valutata dallo sperimentatore



Trattamento del NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato

Pazienti non precedentemente trattati (naïve)

La sicurezza e l'efficacia di Alecensa sono state valutate in uno studio clinico internazionale di fase III randomizzato e in aperto (BO28984, ALEX), in pazienti con NSCLC ALK-positivo non precedentemente trattati (*naïve*). Prima della randomizzazione nello studio, in tutti i pazienti è stato necessario testare centralmente i campioni tissutali per la presenza di positività dell'espressione della proteina ALK, mediante immunohistochimica Ventana anti-ALK (D5F3).

Dei complessivi 303 pazienti inclusi nello studio di fase III, 151 sono stati randomizzati per il braccio con crizotinib e 152 per il braccio con Alecensa, nel quale il medicinale è stato somministrato per via orale, alla dose raccomandata di 600 mg, due volte al giorno.

Per la randomizzazione, i fattori di stratificazione erano lo stato di salute di un paziente (*performance status* -PS-) secondo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (0/1 versus 2), l'etnia (asiatico versus non asiatico) e la presenza di metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) al basale (sì versus no). L'obiettivo primario dello studio (*primary endpoint*) consisteva nel dimostrare la superiorità di Alecensa rispetto a crizotinib, in termini di sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival –PFS-*) valutata dallo sperimentatore secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors –RECIST-), versione 1.1. Le caratteristiche demografiche e le caratteristiche della malattia al basale per Alecensa erano età mediana di 58 anni (54 anni per crizotinib), 55% sesso femminile (58% per crizotinib), 55% non asiatici (54% per crizotinib), 61% non fumatori (65% per crizotinib), 93% ECOG PS 0 o 1 (93% per crizotinib), 97% Stadio IV della malattia (96% per crizotinib), 90% istologia di adenocarcinoma (94% per crizotinib), 40% metastasi al SNC al basale (38% per crizotinib) e 17% trattati in precedenza con radioterapia al SNC (14% per crizotinib).

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario (*primary endpoint*) all'analisi primaria, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dallo sperimentatore. I dati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 5, mentre la curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore è riportata nella Figura 2.

Tabella 5 Sintesi dei risultati di efficacia emersi dallo studio BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Durata mediana del periodo di osservazione (follow-up) (mesi)	17,6 (intervallo tra 0,3 e 27,0)	18,6 (intervallo tra 0,5 e 29,0)
Parametro primario di efficacia		
PFS (INV)		
Numero di pazienti con eventi N (%)	102 (68%)	62 (41%)
Durata mediana (mesi)	11,1	NE
[IC al 95%]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR		0,47
[IC al 95%]		[0,34; 0,65]
Valore di p <i>log-rank</i> stratificato		p < 0,0001
Parametri secondari di efficacia		
PFS (IRC)*		
Numero di pazienti con eventi N (%)	92 (61%)	63 (41%)
Durata mediana (mesi)	10,4	25,7
[IC al 95%]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR		0,50
[IC al 95%]		[0,36; 0,70]
Valore di p <i>log-rank</i> stratificato		p < 0,0001
Tempo alla progressione al SNC (IRC)*, **		
Numero di pazienti con eventi N (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR per causa specifica		0,16
[IC al 95%]		[0,10; 0,28]
Valore di p test dei ranghi logaritmici (<i>log-rank</i>) stratificato		p < 0,0001
Incidenza di progressione cumulativa al SNC (IRC) a 12 mesi	41,4%	9,4%
[IC al 95%]	[33,2; 49,4]	[5,4; 14,7]
ORR (INV)*, ***		
Pazienti che hanno risposto al trattamento N (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[IC al 95%]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
Sopravvivenza globale*		
Numero di pazienti con eventi N (%)	40 (27%)	35 (23%)
Durata mediana (mesi)	NE	NE
[IC al 95%]	[NE; NE]	[NE; NE]
HR		0,76
[IC al 95%]		[0,48; 1,20]
Durata della risposta (INV)	N=114	N=126
Durata mediana (mesi)	11,1	NE
[IC al 95 %]	[7,9; 13,0]	[NE; NE]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
ORR-SNC in pazienti con metastasi al SNC, misurabili al basale	N=22	N=21
Pazienti che hanno risposto al trattamento a livello del SNC N (%) [IC al 95%]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
CR-SNC N (%)	1 (5%)	8 (38%)
DOR-SNC, mediana (mesi) [IC al 95%]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
ORR-SNC in pazienti con metastasi al SNC, misurabili e non misurabili al basale (IRC)	N=58	N=64
Pazienti che hanno risposto al trattamento a livello del SNC N (%) [IC al 95%]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CR-SNC N (%)	5 (9%)	29 (45%)
DOR-SNC, mediana (mesi) [IC al 95%]	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

* Obiettivi secondari (*secondary endpoints*) importanti che rientrano nel processo di testing gerarchico.

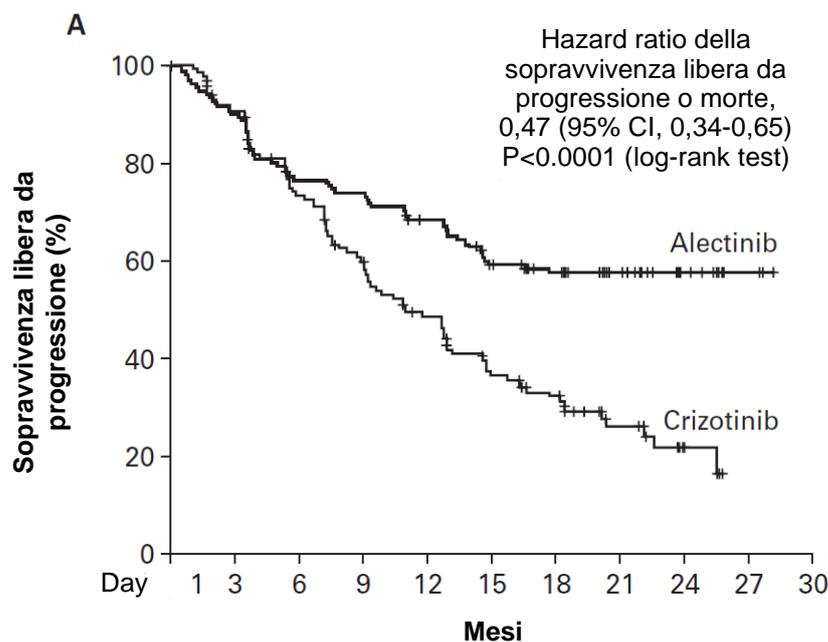
** Analisi dei rischi concorrenti di progressione al SNC, progressione sistemica e morte, quali eventi concorrenti.

*** 2 pazienti nel braccio crizotinib e 6 pazienti nel braccio alectinib hanno mostrato CR.

IC = intervallo di confidenza; SNC = sistema nervoso centrale; CR = risposta completa; DOR = durata della risposta; HR = *hazard ratio*; ; IRC = comitato di revisione; INV = sperimentatore indipendente; NE = non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione;

Il beneficio in termini di PFS era coerente per i pazienti con metastasi al SNC al basale (*hazard ratio* (HR) = 0,40, intervallo di confidenza (IC) al 95%: 0,25-0,64, PFS mediana per Alecensa = non stimabile (NE), IC al 95%: 9,2-NE, PFS mediana per crizotinib = 7,4 mesi, IC al 95%: 6,6-9,6) e senza metastasi al SNC al basale (HR=0,51, IC al 95%: 0,33-0,80, PFS mediana per Alecensa = NE, IC al 95%: NE, NE, PFS mediana per crizotinib = 14,8 mesi, IC al 95%: 10,8-20,3), dimostrando quindi il beneficio di Alecensa rispetto a crizotinib in entrambi i sottogruppi.

Figura 2 Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore nello studio BO28984 (ALEX)



N. di Pazienti a rischio											
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5		
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3	

Pazienti pre-trattati con crizotinib

In pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, pre-trattati con crizotinib, la sicurezza e l'efficacia di Alecensa sono state valutate in due studi clinici di fase I/II (NP28673 e NP28761).

NP28673

Lo studio NP28673 di fase I/II, a singolo braccio e multicentrico, è stato condotto in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, che hanno avuto progressione della malattia durante il trattamento con crizotinib. In aggiunta a crizotinib, i pazienti potevano aver ricevuto un precedente regime chemioterapico. Nella parte relativa alla fase II dello studio sono stati inclusi complessivamente 138 pazienti; questi sono stati trattati con Alecensa per via orale, alla dose raccomandata di 600, mg due volte al giorno.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) dello studio era quello di valutare l'efficacia di Alecensa nella popolazione complessiva (con o senza precedente esposizione a trattamenti chemioterapici citotossici) attraverso il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate –ORR–*) definito dalla valutazione centralizzata di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee –IRC–*) secondo la versione 1.1 di RECIST. L'obiettivo co-primario (*co-primary endpoint*) era valutare nei pazienti con precedente esposizione a trattamenti chemioterapici citotossici, l'ORR misurato mediante valutazione centralizzata dell'IRC secondo i criteri RECIST 1.1. Un limite inferiore dell'intervallo di confidenza per l'ORR stimato al di sopra della soglia predefinita del 35% avrebbe dato un risultato statisticamente significativo.

I dati demografici dei pazienti erano coerenti con quelli di una popolazione affetta da NSCLC ALK-positivo. Le caratteristiche demografiche della popolazione complessiva in studio erano le seguenti: 67% caucasici, 26% asiatici, 56% donne ed età mediana 52 anni. La maggior parte dei pazienti non aveva anamnesi di tabagismo (70%). Al basale, il 90,6% ed il 9,4% dei pazienti presentava un PS secondo ECOG, rispettivamente, di 0/1 e 2. Al momento dell'ingresso nello studio, il 99% dei pazienti presentava una malattia in stadio IV, il 61% aveva metastasi cerebrali e nel 96% dei pazienti i tumori

sono stati classificati come adenocarcinomi. Tra i pazienti inclusi nello studio, il 20% aveva avuto una progressione di malattia al trattamento con il solo crizotinib, mentre l'80% aveva avuto progressione di malattia al trattamento con crizotinib e ad almeno un regime chemioterapico.

Studio NP28761

Lo studio NP28761 di fase I/II, a braccio singolo e multicentrico, è stato condotto in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, in stadio avanzato, che hanno avuto progressione della malattia durante il trattamento con crizotinib. In aggiunta a crizotinib, i pazienti potevano aver ricevuto un precedente regime chemioterapico. Nella parte relativa alla fase II dello studio sono stati inclusi complessivamente 87 pazienti; questi sono stati trattati con Alecensa per via orale, alla dose raccomandata di 600 mg, due volte al giorno.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) era valutare l'efficacia di Alecensa, sulla base dell'ORR, definito dalla valutazione centrale dell'IRC secondo la versione 1.1 dei criteri RECIST. Un limite inferiore dell'intervallo di confidenza per l'ORR, stimato al di sopra della soglia predefinita del 35%, avrebbe dato un risultato statisticamente significativo.

I dati demografici dei pazienti erano coerenti con quelli di una popolazione affetta da NSCLC ALK-positivo. Le caratteristiche demografiche della popolazione complessiva in studio erano le seguenti: 84% caucasici, 8% asiatici, 55% donne ed età mediana 54 anni. La maggior parte dei pazienti non aveva anamnesi per tabagismo (62%). Al basale, l'89,7% e il 10,3% dei pazienti presentava un PS secondo ECOG rispettivamente di 0/1 o 2. Al momento dell'ingresso nello studio, il 99% dei pazienti presentava una malattia in stadio IV, il 60% aveva metastasi cerebrali e nel 94% dei casi i tumori sono stati classificati come adenocarcinomi. Tra i pazienti inclusi nello studio, il 26% aveva manifestato progressione di malattia al trattamento con il solo crizotinib, mentre il 74% aveva manifestato progressione di malattia al trattamento con crizotinib e ad almeno un regime chemioterapico.

La Tabella 6 riporta una sintesi dei principali risultati di efficacia emersi dagli studi NP28673 e NP28761, mentre nella Tabella 7 viene presentata una sintesi dell'analisi aggregata degli obiettivi dello studio (*endpoint*) relativi al SNC.

Tabella 6 Risultati di efficacia emersi dagli studi NP28673 e NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg, due volte al giorno	NP28761 Alecensa 600 mg, due volte al giorno
Durata mediana del periodo di osservazione (<i>follow-up</i>) (mesi)	21 (intervallo: 1 – 30)	17 (intervallo: 1 – 29)
Parametri primari di efficacia		
ORR (IRC) nella popolazione con RE Pazienti che hanno risposto al trattamento (%) [IC al 95%]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
ORR (IRC) in pazienti pre-trattati con chemioterapia Pazienti che hanno risposto al trattamento (%) [IC al 95%]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Parametri secondari di efficacia		
DOR (IRC) Numero di pazienti con eventi (%) Mediana (mesi) [IC al 95%]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Numero di pazienti con eventi (%) Durata mediana (mesi) [IC al 95%]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; IRC = comitato di revisione indipendente; NE = non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RE = risposta valutabile.

^a Secondo i criteri IRC, 16 pazienti non presentavano malattia misurabile in condizioni basali e, pertanto, non sono stati inclusi nella popolazione valutabile per la risposta secondo l'IRC.

^b Secondo i criteri IRC, 20 pazienti non presentavano malattia misurabile al basale e, pertanto, non sono stati inclusi nella popolazione valutabile per la risposta secondo l'IRC.

I risultati in termini di ORR per gli studi NP28673 e NP28761 sono stati coerenti tra i vari sottogruppi sulla base delle caratteristiche dei pazienti in condizioni basali, quali età, sesso, etnia, PS secondo ECOG, presenza di metastasi a carico del SNC e precedente impiego di chemioterapia, specialmente in considerazione dell'esiguo numero di pazienti in alcuni sottogruppi.

Tabella 7 Sintesi dell'analisi aggregata degli obiettivi (*endpoint*) relativi al SNC, nell'ambito degli studi NP28673 e NP28761

Parametri relativi al SNC (NP28673 e NP28761)	Alecensa 600 mg, due volte al giorno
Pazienti con lesioni misurabili a carico del SNC, al basale	N = 50
ORR SNC (IRC)	
Pazienti che hanno risposto al trattamento (%)	32 (64,0%)
[IC al 95%]	[49,2%; 77,1%]
Risposta completa	11 (22,0%)
Risposta parziale	21 (42,0%)
DOR SNC (IRC)	N = 32
Numero di pazienti con eventi (%)	18 (56,3%)
Mediana (mesi)	11,1
[IC al 95%]	[7,6; NE]

DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta obiettiva; NE = non stimabile.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Alecensa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per carcinoma polmonare (microcitoma e carcinoma non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In pazienti con NSCLC ALK-positivo ed in soggetti sani, sono stati caratterizzati i parametri farmacocinetici per alectinib e il suo principale metabolita attivo (M4). Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica (coefficiente di variazione %) di C_{max} , C_{min} e $AUC_{0-12\text{ ore}}$, per alectinib, allo stato stazionario, è stata, rispettivamente, di circa 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) e 7430 ng*h/ml (45,7%). La media geometrica di C_{max} , C_{min} e $AUC_{0-12\text{ ore}}$, per M4, allo stato stazionario, è stata, rispettivamente, di circa 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) e 2810 ng*h/ml (45,9%).

Assorbimento

Nei pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, dopo somministrazione orale di 600 mg/BID, a stomaco pieno, alectinib è stato assorbito, raggiungendo il T_{max} dopo circa 4-6 ore.

Lo stato stazionario di alectinib è raggiunto entro 7 giorni, con un regime posologico continuo di 600 mg/BID. Il tasso di accumulo per il regime da 600 mg/BID è risultato pari a circa 6 volte. L'analisi farmacocinetica di popolazione avvalora la proporzionalità della dose per alectinib, nell'intervallo di dose 300-900 mg, a stomaco pieno.

Nei soggetti sani, la biodisponibilità assoluta delle capsule di alectinib è stata del 36,9% (IC al 90%: 33,9%; 40,3%), a stomaco pieno.

Dopo singola somministrazione orale di 600 mg, con un pasto ad elevato contenuto di grassi e calorie, l'esposizione ad alectinib e ad M4 è aumentata di circa 3 volte rispetto all'assunzione in condizioni di digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Alectinib ed il suo principale metabolita M4 presentano un'elevata affinità di legame con le proteine plasmatiche umane (> 99%), indipendente dalla concentrazione del principio attivo. Nei tests *in vitro*, il rapporto di concentrazione sangue-plasma medio di alectinib e di M4 nel sangue umano risulta essere, rispettivamente, pari a 2,64 e 2,50, a concentrazioni clinicamente rilevanti.

La media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) di alectinib dopo somministrazione endovenosa (EV) è stata di 475 l, dato indicativo di un'estesa distribuzione nei tessuti.

Sulla base dei dati *in vitro*, alectinib non è un substrato della P-gp. Alectinib e M4 non sono substrati di BCRP, né del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1/B3.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il citocromo CYP3A4 rappresenta il principale isoenzima del CYP che media il metabolismo di alectinib e del suo principale metabolita M4, ed è stato stimato che contribuisca al 40-50% del metabolismo di alectinib. I risultati ottenuti da uno studio sul bilanciamento di massa umano hanno indicato che alectinib e M4 sono i principali componenti plasmatici circolanti, con il 76% della radioattività totale rilevata nel plasma. Allo stato stazionario, la media geometrica del rapporto metabolita/composto originario, è di 0,399.

In soggetti sani, è stato identificato, *in vitro* e nel plasma umano, un metabolita minore, M1b. La formazione del metabolita M1b e del suo isomero minore M1a è probabilmente catalizzata da una combinazione di isoenzimi di CYP (compresi isoenzimi diversi da CYP3A) e di enzimi ALDH (aldeide deidrogenasi).

Studi *in vitro* indicano che alectinib ed il suo principale metabolita attivo (M4) non inibiscono CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6, a concentrazioni clinicamente rilevanti. *In vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti, alectinib non ha inibito OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2.

Eliminazione

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di una dose singola di alectinib radiomarcata con C^{14} , la maggior parte della radioattività è stata eliminata con le feci (recupero medio: 97,8%), con un'escrezione minima nelle urine (recupero medio: 0,46%). Nelle feci, l'84% ed il 5,8% della dose sono stati escreti, rispettivamente, come alectinib e M4 in forma immodificata.

Sulla base di una analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* apparente (CL/F) di alectinib è risultata pari a 81,9 l/ora. La media geometrica delle stime dell'emivita di eliminazione individuale per alectinib è stata pari a 32,5 ore. I valori corrispondenti per M4 sono stati, rispettivamente, 217 l/ora e 30,7 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione renale

Nelle urine vengono escrete quantità trascurabili di alectinib e del suo metabolita attivo M4, in forma immodificata (< 0,2% della dose). Sulla base di una analisi farmacocinetica di popolazione, le esposizioni ad alectinib e M4 sono risultate simili nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata e con funzionalità renale normale. La farmacocinetica di alectinib non è stata studiata in pazienti con severa compromissione renale.

Compromissione epatica

Considerando che alectinib viene principalmente metabolizzato nel fegato, è probabile che la compromissione epatica determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di alectinib e/o del suo principale metabolita M4. In base ad un'analisi farmacocinetica di popolazione, le esposizioni ad alectinib e M4 sono risultate simili nei pazienti con compromissione epatica lieve e con funzionalità epatica normale.

In soggetti con severa alterazione della funzionalità epatica (Child-Pugh C), a seguito della somministrazione di alectinib come singola dose orale da 300 mg, per alectinib la C_{max} è stata la stessa e l' AUC_{inf} è aumentata di 2,2 volte rispetto agli stessi parametri nei soggetti sani abbinati. La C_{max} e l' AUC_{inf} di M4 sono diminuite, rispettivamente, del 39% e del 34%, rispetto ai soggetti sani abbinati, risultando in un'esposizione combinata di alectinib e M4 (AUC_{inf}) aumentata di 1,8 volte in pazienti con alterazione della funzionalità epatica severa, rispetto ai corrispondenti soggetti sani.

Lo studio sulla compromissione epatica includeva anche un gruppo con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) e in questo gruppo è stata osservata un'esposizione ad alectinib moderatamente più alta, rispetto ai corrispondenti soggetti sani. I soggetti del gruppo Child Pugh B, tuttavia, non hanno generalmente sofferto di alterazione dei livelli di bilirubina, albumina o del tempo di protrombina, indicando che potrebbero non essere completamente rappresentativi di soggetti con compromissione epatica moderata con ridotta capacità metabolica.

Effetti di età, peso corporeo, etnia e sesso

Età, peso corporeo, etnia e sesso non hanno alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione sistemica ad alectinib e M4. Il peso corporeo dei pazienti arruolati negli studi clinici è compreso nell'intervallo 36,9-123 kg. Non vi sono dati disponibili sui pazienti di peso corporeo estremo (> 130 kg) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità allo scopo di definire il potenziale carcinogeno di alectinib.

Mutagenicità

Sebbene alectinib non abbia dimostrato attività mutagena *in vitro*, nei tests di reversione di mutazione batterica (Ames) ha indotto, in un test citogenetico *in vitro* su cellule polmonari di criceto cinese (CHL), un lieve aumento numerico delle aberrazioni cromosomiche con attivazione metabolica, e la formazione di micronuclei in un test del micronucleo su midollo osseo di ratto. Il meccanismo di induzione dei micronuclei è consistito nella segregazione anomala dei cromosomi (aneugenicità) e non in un effetto clastogenico sui cromosomi.

Alterazione della fertilità

Non sono stati condotti studi sull'animale per valutare l'effetto di alectinib sulla fertilità. Negli studi di tossicità generale non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili e femminili. Questi studi sono stati condotti in ratti e scimmie, con esposizioni uguali o superiori, rispettivamente, di 2,6 e 0,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo, misurata sulla base dell'area sotto la curva (AUC), alla dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno.

Teratogenicità

Alectinib ha indotto tossicità embrio-fetale in femmine di ratto e coniglio gravide. In femmine di ratto gravide, alectinib ha causato perdita embrio-fetale totale (aborto spontaneo), ad esposizioni di 4,5 volte l'AUC della dose raccomandata nell'uomo e, ad esposizioni di 2,7 volte l'AUC della dose raccomandata nell'uomo, ha comportato una riduzione delle dimensioni del feto con ritardo nell'ossificazione ed anomalie minori degli organi. In femmine di coniglio gravide, alectinib, ad esposizioni di 2,9 volte l'AUC della dose raccomandata nell'uomo, ha causato perdita embrio-fetale, riduzione delle dimensioni del feto ed aumento dell'incidenza di anomalie scheletriche.

Altro

Alectinib assorbe la luce ultravioletta (UV) ad una lunghezza d'onda compresa tra 200 e 400 nm ed ha dimostrato una potenziale fototossicità in un test *in vitro* di fotosicurezza su colture di fibroblasti murini dopo irradiazione con UVA.

In studi tossicologici condotti nel ratto e nella scimmia, esposti a dosi ripetute clinicamente rilevanti di farmaco, gli organi bersaglio hanno incluso, ma non erano limitati al sistema eritroide, al tratto gastrointestinale ed al sistema epatobiliare.

Con esposizioni uguali o superiori del 10-60% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, sono state osservate alterazioni della morfologia eritrocitaria. Con esposizioni uguali o superiori del 20-120% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, è stata osservata, in entrambe le specie, l'estensione della zona proliferativa nella mucosa gastrointestinale (GI). Nei ratti e/o nelle scimmie, ad

esposizioni uguali o superiori del 20-30% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, sono stati osservate fosfatasi alcalina (ALP) epatica e bilirubina diretta aumentate, nonché vacuolizzazione/degenerazione/necrosi dell'epitelio del dotto biliare ed ingrossamento/necrosi focale degli epatociti.

Nelle scimmie è stato osservato un lieve effetto ipotensivo, ad esposizioni pressoché clinicamente rilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato
Carmellosa calcica

Opercolo della capsula

Ipromellosa
Carragenina
Potassio cloruro
Titanio diossido (E171)
Amido di mais
Cera carnauba

Inchiostro per la stampa

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Lacca di alluminio, carminio d'indaco (E132)
Cera carnauba
Gomma lacca bianca
Gliceril mono-oleato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flaconi

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio (PA/Alu/PVC/Alu) contenenti 8 capsule rigide.
Confezione da 224 (4 confezioni da 56) capsule rigide.

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino e con essicante integrato.
Confezione da 240 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 febbraio 2017
Data del rinnovo più recente: 15 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre attività successivamente all'immissione in commercio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia successivo all'immissione in commercio (PAES): in pazienti adulti affetti da NSCLC ALK [A1] positivo, in stadio da IB (≥ 4 cm) a IIIA, per valutare ulteriormente l'efficacia di Alecensa in monoterapia quale trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i seguenti risultati dello studio BO40336: • risultati descrittivi aggiornati relativi a DFS e OS;	Terzo trimestre del 2025

• risultati dell'osservazione (*follow-up*) per la sopravvivenza a 5 anni.

Terzo
trimestre del
2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide
alectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

224 (4 confezioni da 56) capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1169/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide
alectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

56 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1169/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide
alectinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide
alectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

240 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1169/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide
alectinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

240 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1169/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Alecensa 150 mg capsule rigide alectinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alecensa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Alecensa
3. Come prendere Alecensa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alecensa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Alecensa e a cosa serve

Cos'è Alecensa

Alecensa è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo alectinib.

A cosa serve Alecensa

Alecensa è usato per il trattamento di pazienti adulti affetti da un tipo di tumore del polmone chiamato "cancro del polmone non a piccole cellule" o "NSCLC" che è "ALK-positivo", ciò significa che le cellule cancerogene presentano un difetto in un gene che produce un enzima chiamato fusione di ALK ("chinasi del linfoma anaplastico"); vedere il paragrafo "Come funziona Alecensa" riportato di seguito.

Alecensa può esserle prescritto:

- dopo l'asportazione del cancro come trattamento post-chirurgico (adiuvante); oppure
- come trattamento di prima linea del cancro del polmone che si è diffuso ad altre parti del corpo (stadio avanzato) oppure se lei è stato precedentemente trattato con un medicinale contenente "crizotinib".

Come funziona Alecensa

Alecensa blocca l'azione di un enzima chiamato "tirosin-chinasi ALK". Forme anomale di questo enzima (dovute a difetti del gene che lo produce) contribuiscono a favorire la crescita delle cellule tumorali. Alecensa potrebbe rallentare o arrestare la crescita del cancro da cui lei è affetto e potere prevenire la ricomparsa del tumore dopo la sua asportazione chirurgica, nonché contribuire a ridurre la massa cancerosa.

Se ha domande sul funzionamento di Alecensa o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Alecensa

Non prenda Alecensa

- se è allergico ad alectinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Alecensa.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Alecensa:

- se in passato ha sofferto di problemi allo stomaco o all'intestino, per es., perforazioni, se presenta condizioni che causano infiammazione all'interno dell'addome (diverticolite) o se il cancro si è diffuso nell'addome (metastasi). È possibile che Alecensa aumenti il rischio di sviluppare perforazioni della parete intestinale;
- se soffre di un problema ereditario chiamato "intolleranza al galattosio", "deficit di lattasi congenito" o "malassorbimento glucosio-galattosio".

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Alecensa.

Si rivolga subito al medico dopo aver preso Alecensa:

- se manifesta dolore di stomaco o addominale intenso, febbre, brividi, malessere, vomito oppure rigidità o gonfiore addominale, questi potrebbero essere sintomi di perforazione della parete intestinale.

Alecensa può causare effetti collaterali che deve riferire immediatamente al medico. Questi effetti comprendono:

- lesione del fegato (epatotossicità). Il medico la sottoporrà ad analisi del sangue prima dell'inizio del trattamento, poi ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento e, successivamente, con una frequenza minore. In questo modo è possibile verificare l'assenza di problemi al fegato durante la terapia con Alecensa. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti sintomi: ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, dolore alla parte destra dell'addome, urine scure, prurito alla pelle, riduzione dell'appetito rispetto alla norma, nausea o vomito, stanchezza, maggiore facilità di sanguinamento o di formazione di lividi rispetto alla norma;
- rallentamento del battito cardiaco (bradicardia);
- infiammazione polmonare (polmonite). Durante il trattamento, Alecensa potrebbe causare grave gonfiore (infiammazione) dei polmoni o che può essere rischioso per la vita. I segni di questa condizione potrebbero essere simili a quelli del cancro del polmone di cui è affetto. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di nuovi segni o il peggioramento di quelli esistenti, compresi respirazione difficoltosa, respiro affannoso, tosse con o senza muco o febbre;
- intenso dolore, dolorabilità e debolezza a carico dei muscoli (mialgia). Il medico la sottoporrà a delle analisi del sangue almeno ogni 2 settimane per il primo mese e secondo necessità durante il trattamento con Alecensa. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di nuovi segni di problemi ai muscoli o il peggioramento di quelli esistenti, compresi dolore muscolare inspiegabile o che non scompare, dolorabilità o debolezza;
- anomala rottura dei globuli rossi (anemia emolitica). Informi immediatamente il medico se si sente stanco, debole o le manca il respiro.

Faccia attenzione a questi effetti indesiderati durante il trattamento con Alecensa. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Sensibilità alla luce solare

Durante il trattamento con Alecensa e per 7 giorni dopo la sua interruzione, non si esponga alla luce del sole per lunghi periodi di tempo. Dovrà applicare una protezione solare e burro di cacao per le labbra con un fattore di protezione (SPF) pari a 50 o superiore, per proteggersi dalle scottature solari.

Esami e controlli

Prima dell'inizio del trattamento e durante l'assunzione di Alecensa il medico la sottoporrà ad analisi del sangue, poi ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento e, successivamente, con una frequenza minore. In questo modo è possibile verificare l'assenza di problemi al fegato o ai muscoli durante la terapia con Alecensa.

Bambini e adolescenti

Alecensa non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Alecensa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione e i rimedi a base di erbe. Alecensa può infatti influire sull'azione di alcuni farmaci, così come altri medicinali possono interferire con l'azione di Alecensa.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- digossina, un medicinale usato per il trattamento di problemi cardiaci;
- dabigatran etexilato, un medicinale usato per la prevenzione della formazione di coaguli di sangue;
- metotressato, un medicinale usato per il trattamento di gravi infiammazioni delle articolazioni, cancro e psoriasi (malattia della pelle);
- nilotinib, un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di cancro;
- lapatinib, un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di cancro della mammella;
- mitoxantrone, un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di cancro o per la sclerosi multipla (una malattia a carico del sistema nervoso centrale che danneggia il rivestimento che protegge i nervi);
- everolimus, un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di cancro o, in caso di trapianto di organo, per la prevenzione del rigetto da parte del sistema immunitario;
- sirolimus, un medicinale usato, in caso di trapianto di organo, per la prevenzione del rigetto da parte del sistema immunitario ;
- topotecan, un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di cancro;
- medicinali usati per il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita/virus dell'immunodeficienza umana (AIDS/HIV) (per esempio, ritonavir, saquinavir);
- medicinali usati per il trattamento di infezioni. Questi includono medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (antimicotici, quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo) e medicinali per il trattamento di alcuni tipi di infezioni batteriche (antibiotici come telitromicina);
- Erba di San Giovanni (iperico), un medicinale a base di erbe usato per curare la depressione;
- medicinali utilizzati per bloccare le crisi convulsive (antiepilettici come fenitoina, carbamazepina, o fenobarbital);
- medicinali utilizzati per il trattamento della tubercolosi (per esempio, rifampicina, rifabutina);
- nefazodone, un medicinale usato per curare la depressione.

Contraccettivi orali

Se durante l'assunzione di Alecensa fa uso di contraccettivi orali, questi potrebbero essere meno efficaci.

Alecensa con cibi e bevande

Informi il medico o il farmacista se durante il trattamento con Alecensa beve succo di pompelmo o mangia il pompelmo o le arance di Siviglia, poiché questi potrebbero modificare la quantità di Alecensa nel suo organismo.

Contracezione, gravidanza e allattamento - informazioni per donne

Contracezione, gravidanza e allattamento

Contracezione – informazione per le donne

- Non deve iniziare una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale. Se esiste per lei la possibilità di iniziare una gravidanza, deve utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo l'interruzione del trattamento.. Se durante l'assunzione di Alecensa fa uso di contraccettivi orali, questi potrebbero essere meno efficaci.

Contracezione – Informazione per gli uomini

- Non deve procreare mentre assume questo medicinale. Se la sua partner è in età fertile, durante il trattamento deve usare un metodo contraccettivo altamente efficace, e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Parli con il suo medico dei metodi contraccettivi adatti per lei e il partner.

Gravidanza

- Se è in corso una gravidanza, non prenda Alecensa, perché potrebbe essere pericoloso per il bambino.
- Se inizia una gravidanza durante l'assunzione del medicinale o durante le 5 settimane successive alla somministrazione dell'ultima dose, informi immediatamente il medico.
- Se mentre sta assumendo il medicinale o durante i 3 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose, la sua partner scopre di essere in stato di gravidanza, informi immediatamente il medico e alla sua partner è raccomandato un consulto medico.

Allattamento

- Non allatti con latte materno durante il trattamento con questo medicinale, in quanto non è noto se Alecensa sia escreto nel latte materno e possa essere pertanto pericoloso per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Presti particolare attenzione durante la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari, in quanto il trattamento con Alecensa potrebbe determinare lo sviluppo di problemi alla visione, un rallentamento del battito cardiaco o un abbassamento della pressione arteriosa, che possono causare svenimento o capogiri.

Alecensa contiene lattosio

Alecensa contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha riferito che ha un'intolleranza o che non digerisce alcuni zuccheri, contatti il suo medico prima di prendere questo medicinale.

Alecensa contiene sodio

Questo medicinale contiene 48 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/tavola) per dose giornaliera raccomandata (1200 mg). Questo è equivalente al 2,4% dell'apporto dietetico giornaliero massimo raccomandato di sodio per un adulto.

3. Come prendere Alecensa

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se non è sicuro, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale prendere

- La dose raccomandata è di 4 capsule (600 mg), due volte al giorno.
- Ciò significa che assumerà in totale 8 capsule (1200 mg) al giorno.

Se, prima di iniziare il trattamento con Alecensa, ha gravi problemi al fegato:

- La dose raccomandata è di 3 capsule (450 mg), due volte al giorno.
- Ciò significa che assumerà in totale 6 capsule (900 mg) al giorno.

Se non si sentisse bene, in alcuni casi il medico potrebbe ridurre la dose da assumere, sospendere il trattamento per un breve periodo di tempo o interromperlo definitivamente.

Come prendere il medicinale

- Alecensa viene assunto per via orale. Ingerisca le capsule intere. Non apra, né disciolga le capsule.
- Alecensa deve essere assunto in corrispondenza dei pasti.

Se vomita dopo aver assunto Alecensa

Se vomita dopo aver assunto una dose di Alecensa, non prenda un'altra dose, ma assuma semplicemente quella successiva all'ora stabilita.

Se prende più Alecensa di quanto deve

Se prende più Alecensa di quanto deve, si rivolga a un medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé la confezione e il foglio illustrativo del medicinale.

Se dimentica di prendere Alecensa

- Se mancano più di 6 ore alla dose successiva, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata. Quindi prenda la dose successiva all'ora stabilita.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Alecensa

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. È importante prendere Alecensa due volte al giorno fino a quando il medico glielo prescrive. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale potrebbe manifestare i seguenti effetti indesiderati.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi.

Se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico. Il medico potrebbe ridurre la dose da assumere, sospendere il trattamento per un breve periodo di tempo o interromperlo definitivamente:

- nuovi segni o peggioramento di quelli esistenti inclusi respirazione difficoltosa, respiro affannoso, tosse con o senza muco, oppure febbre; i segni possono essere simili a quelli del cancro del polmone di cui è affetto (possibili segni di infiammazione polmonare – polmonite). Durante il trattamento, Alecensa può causare, infatti, una grave infiammazione ai polmoni rischiosa per la vita;
- ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, dolore alla parte destra dell'addome, urine scure, prurito alla pelle, appetito ridotto rispetto alla norma, nausea o vomito, stanchezza, maggiore facilità di sanguinamento o di formazione di lividi rispetto alla norma (possibili segni di problemi al fegato);
- nuovi segni di problemi muscolari o peggioramento di quelli esistenti, inclusi dolore ai muscoli inspiegabile o persistente, dolorabilità o debolezza (possibili segni di problemi muscolari);
- svenimento, capogiri e pressione arteriosa bassa (possibili segni di rallentamento del battito cardiaco);
- sensazione di stanchezza, debolezza o mancanza di respiro (possibili segni di una anomala rottura dei globuli rossi, nota come anemia emolitica).

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- risultati anormali delle analisi del sangue volte a verificare l'eventuale presenza di problemi al fegato (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi e bilirubina aumentate);
- risultati anormali delle analisi del sangue volte a verificare danni muscolari (creatinfosfochinasi aumentata);
- risultati anormali dell'esame del sangue per verificare la presenza di malattia del fegato o disturbi delle ossa (fosfatasi alcalina aumentata);
- si potrebbe sentire stanco, debole o avere un respiro affannoso a causa della riduzione del numero di globuli rossi (anemia);
- vomito – se vomita dopo aver assunto una dose di Alecensa, non prenda un'altra dose, ma assuma semplicemente quella successiva all'ora stabilita;
- stitichezza;
- diarrea;
- nausea;
- eruzione cutanea;
- gonfiore causato da accumulo di liquidi nell'organismo (edema);
- aumento di peso.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- risultati anormali dell'esame del sangue per verificare la funzionalità dei reni (creatinina aumentata);
- infiammazione della mucosa orale;
- sensibilità alla luce solare – durante il trattamento con Alecensa e per 7 giorni dopo la sua interruzione non si esponga alla luce del sole per lunghi periodi di tempo. Dovrà applicare una protezione solare e burro di cacao per le labbra con un fattore di protezione (SPF) pari a 50 o superiore, per proteggersi dalle scottature solari;
- alterazione del senso del gusto;
- problemi agli occhi, inclusi visione annebbiata, perdita della vista, punti neri o macchie bianche nel campo visivo e visione doppia;
- livelli di acido urico nel sangue aumentati (iperuricemia).

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- problemi renali, inclusa una rapida perdita della funzionalità renale (lesione renale acuta)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Alecensa

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non prenda questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul blister o sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Se Alecensa è confezionato in blister, conservi il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.
- Se Alecensa è confezionato in flaconi, conservi il medicinale nella confezione originale e tenga il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Alecensa

- Il principio attivo è alectinib. Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.
- Gli altri componenti sono:
 - *Contenuto della capsula*: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "Alecensa contiene lattosio"), idrossipropilcellulosa, sodio laurilsolfato (vedere paragrafo 2 "Alecensa contiene sodio"), magnesio stearato e carmellosa calcica;
 - *Opercolo della capsula*: ipromellosa, carragenina, potassio cloruro, titanio diossido (E171), amido di mais e cera carnauba;
 - *Inchiostro per la stampa*: ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), lacca di alluminio, carminio d'indaco (E132), cera carnauba, gomma lacca bianca e gliceril mono-oleato.

Descrizione dell'aspetto di Alecensa e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Alecensa sono di colore bianco, con impresse "ALE" e "150 mg" con inchiostro nero, rispettivamente, sulla testa e sul corpo della capsula.

Le capsule sono fornite in blister e disponibili in confezioni contenenti 224 capsule rigide (4 confezioni da 56 capsule). Le capsule sono disponibili anche in flaconi di plastica contenenti 240 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.