

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ALECENSARO®

alectinib (sous forme de chlorhydrate d'alectinib)

Gélule, 150 mg

Inhibiteur de protéine kinase

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

7070 Mississauga Road

Mississauga (Ontario)

L5N 5M8 Canada

www.rochecanada.com

Date d'autorisation initiale :
29 septembre 2016

Date de révision :
11 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 287835

ALECENSARO® est une marque déposée de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, utilisée sous licence.
© 2016-2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	06/2024
1.2 Personnes âgées	06/2024
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	06/2024
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	06/2024
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	06/2024
7 Mises en garde et précautions, Généralités	06/2024
7 Mises en garde et précautions, Bradycardie	06/2024
7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	06/2024
7 Mises en garde et précautions, Mesure de l'ALK	06/2024
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	06/2024
7 Mises en garde et précautions, Femmes enceintes	07/2024
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	06/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants (< 18 ans)	5
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9

5	SURDOSAGE	9
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
	7.1 Populations particulières.....	14
	7.1.1 Femmes enceintes	14
	7.1.2 Femmes qui allaitent	15
	7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	15
	7.1.4 Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
	8.1 Aperçu des effets indésirables	15
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	26
	8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	26
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
	9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses	29
	9.2 Interactions médicament-comportement.....	29
	9.3 Interactions médicament-médicament.....	30
	9.4 Interactions médicament-aliment.....	31
	9.5 Interactions médicament-plante médicinale	32
	9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
	10.1 Mode d'action	32
	10.2 Pharmacodynamie.....	32
	10.3 Pharmacocinétique.....	33
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	35
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	35
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14	ÉTUDES CLINIQUES	36

14.1	Études cliniques par indication.....	36
	Cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif localement avancé ou métastatique	36
	Traitement adjuvant après une résection d'un CPNPC ALK-positif.....	44
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	47
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ALECENSARO (alectinib) est indiqué :

- pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK-positif) localement avancé (incurable) ou métastatique;
- en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé (incurable) ou métastatique, dont la maladie a progressé lors du traitement par le crizotinib ou qui ne tolèrent pas le crizotinib.

L'autorisation de commercialisation de ALECENSARO pour cette indication repose principalement sur le taux de réponse objective de la tumeur et la durée de la réponse; aucun bienfait sur la survie globale n'a été démontré (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

- pour le traitement adjuvant après une résection tumorale chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif de stade IB (tumeur ≥ 4 cm) à IIIA*.

| * D'après l'American Joint Committee on Cancer (7^e édition)

1.1 Enfants (< 18 ans)

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ALECENSARO chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'efficacité semble être la même chez les patients plus âgés (≥ 65 ans) et plus jeunes après la résection d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique. Au cours des études menées chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, un plus grand pourcentage de patients plus âgés traités par ALECENSARO ont subi des effets indésirables ayant eu une issue fatale ou ayant entraîné l'interruption du traitement à l'étude comparativement aux patients plus jeunes. Au cours de l'étude ALINA menée chez des patients recevant ALECENSARO comme traitement adjuvant après la résection d'un CPNPC, la fréquence d'effets indésirables graves, d'effets indésirables de grade ≥ 3 et d'effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement a été plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus traités par ALECENSARO que chez les patients de moins de 65 ans (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'alectinib ou à l'un des excipients du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Bradycardie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil cardiovasculaire)
- Perforation gastro-intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil digestif)
- Maladie pulmonaire interstitielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil respiratoire)

- Hépatotoxicité, y compris des lésions hépatiques d'origine médicamenteuses (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique)
- ALECENSARO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières).
- Le traitement par ALECENSARO doit être prescrit et supervisé par un médecin qualifié, ayant l'expérience de l'utilisation des agents anticancéreux.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Personnes âgées : aucun ajustement de la dose de ALECENSARO n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. ALECENSARO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique : les patients atteints d'insuffisance hépatique grave doivent recevoir une dose de 450 mg par voie orale 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 900 mg.) Pour tous les patients atteints d'insuffisance hépatique, une surveillance appropriée (p. ex. marqueurs de la fonction hépatique) est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatotoxicité). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée sous-jacente (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose standard

La dose recommandée de ALECENSARO est de 600 mg (4 gélules à 150 mg) administrée par voie orale, 2 fois par jour avec des aliments (dose quotidienne totale de 1 200 mg).

Durée du traitement

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique : il est recommandé que les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique poursuivent le traitement par ALECENSARO jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'un effet toxique non maîtrisable.

Traitement adjuvant après la résection d'un CPNPC ALK-positif : il est recommandé que les patients atteints d'un CPNPC reçoivent, après la résection, ALECENSARO comme traitement adjuvant jusqu'à la récurrence de la maladie, jusqu'à l'apparition d'un effet toxique inacceptable ou pendant 2 ans.

Ajustement posologique

La prise en charge des effets indésirables pourrait exiger l'arrêt temporaire du traitement par ALECENSARO, une réduction de la dose ou un abandon du traitement. La dose de ALECENSARO doit être réduite par paliers de 150 mg 2 fois par jour, en fonction de la tolérabilité. Le traitement par ALECENSARO doit être arrêté définitivement si les patients ne tolèrent pas la dose de 300 mg 2 fois par jour.

Le tableau 1 ci-dessous fournit des recommandations générales relatives à l'ajustement posologique de ALECENSARO.

Tableau 1 Calendrier de réduction de la dose

Calendrier de réduction de la dose	Posologie
Dose initiale	600 mg, 2 fois par jour
Première réduction de la dose	450 mg, 2 fois par jour
Deuxième réduction de la dose	300 mg, 2 fois par jour

Le tableau 2 fournit des recommandations relatives à l'ajustement posologique de ALECENSARO en cas d'effets indésirables.

Tableau 2 Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables particuliers du médicament

Critères	Posologie de ALECENSARO
Perforation gastro-intestinale	Arrêter définitivement le traitement par ALECENSARO.
Pneumopathie interstitielle/pneumonite quel qu'en soit le grade	Interrompre immédiatement le traitement par ALECENSARO et l'arrêter définitivement si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle/pneumonite ne peut être mise en évidence.
Insuffisance rénale de grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour du taux de créatinine sérique à la valeur initiale ou au grade ≤ 1 , puis reprendre à une dose réduite.
Insuffisance rénale de grade 4	Arrêter définitivement le traitement par ALECENSARO.
Élévation de l'ALT ou de l'AST > 5 fois la LSN avec une élévation de la bilirubine totale ≤ 2 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour à la valeur initiale ou à ≤ 3 fois la LSN, puis reprendre à une dose réduite (voir tableau 1).
Élévation de l'ALT ou de l'AST > 3 fois la LSN avec une élévation de la bilirubine totale > 2 fois la LSN en l'absence de cholestase ou d'hémolyse	Arrêter définitivement le traitement par ALECENSARO.
Bradycardie ^a de grade 2 ou 3 (symptomatique, peut être grave et importante sur le plan médical, intervention médicale indiquée)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 battements par minute (bpm). Évaluer les médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs. Si un médicament concomitant contributif est mis en évidence et arrêté, ou si sa dose est ajustée, reprendre ALECENSARO à la dose antérieure lors du retour à une

Critères	Posologie de ALECENSARO
	bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. Si aucun médicament concomitant contributif n'est mis en évidence, si les médicaments concomitants contributifs ne sont pas arrêtés ou si leur dose n'est pas modifiée, reprendre à une dose réduite (voir tableau 1) lors du retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.
Bradycardie ^a de grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital, intervention urgente indiquée)	Arrêter définitivement le traitement par ALECENSARO si aucun médicament concomitant contributif n'est mis en évidence. Si un médicament concomitant contributif est mis en évidence et arrêté, ou si sa dose est ajustée, reprendre la dose réduite (voir tableau 1) lors du retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm, avec une surveillance fréquente, selon les besoins cliniques. Arrêter définitivement le traitement en cas de récurrence.
Élévation de la CPK > 5 fois la LSN	Arrêter temporairement jusqu'au rétablissement à la valeur initiale ou à $\leq 2,5$ fois la LSN, puis reprendre à la même dose.
Élévation de la CPK >10 fois la LSN ou deuxième survenue d'une élévation de la CPK > 5 fois la LSN	Arrêter temporairement jusqu'au rétablissement à la valeur initiale ou à $\leq 2,5$ fois la LSN, puis reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1.
Anémie hémolytique avec hémoglobine < 10 g/dl (Grade ≥ 2)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à disparition de l'anémie, puis reprendre à dose réduite (voir tableau 1) ou arrêter définitivement le traitement.

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale

^a Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm)

Populations particulières

Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{Cr} de 30 à moins de 90 ml/min). ALECENSARO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} inférieure à 30 ml/min) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée sous-jacente. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sous-jacente doivent recevoir une dose de 450 mg par voie orale 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 900 mg) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique). Pour tous les patients atteints d'insuffisance hépatique, une surveillance appropriée (p. ex. marqueurs de la fonction hépatique) est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatotoxicité). Dans les études cliniques sur l'alectinib, seuls des patients ayant une

fonction hépatique adéquate (ALT et AST \leq 2,5 fois la LSN ou \leq 5 fois la LSN pour les patients ayant des métastases hépatiques au départ, et bilirubine \leq 2 mg/dl) ont été inclus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

ALECENSARO s'administre par voie orale. Les gélules dures doivent être avalées en entier; il ne faut ni les ouvrir ni les dissoudre. Il faut prendre les gélules avec des aliments.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de ALECENSARO est oubliée, prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Vomissements

En cas de vomissements après avoir pris une dose de ALECENSARO, les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques. Les patients qui subissent un surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir des soins de soutien. Il n'existe aucun antidote particulier pour le surdosage de ALECENSARO.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau — Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule à 150 mg	Carboxyméthylcellulose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium

Les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) de l'enveloppe de la gélule comprennent : amidon de maïs, carraghénane, chlorure de potassium, cire de carnauba, dioxyde de titane, hypromellose et trace d'encre d'impression.

Emballage

ALECENSARO est offert en gélules dures de couleur blanche portant les inscriptions « ALE » et « 150 mg » gravées à l'encre noire sur la coiffe et le corps, respectivement. ALECENSARO est offert en boîtes de 240 gélules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Les patients traités par ALECENSARO doivent avoir un statut ALK-positif établi sur la base d'un test de dépistage de l'ALK validé. L'évaluation du statut ALK dans les cas de CPNPC doit être effectuée par des laboratoires ayant démontré leurs compétences dans la technologie précise utilisée. Une réalisation inadéquate du test pourrait donner lieu à des résultats de test non fiables.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur ALECENSARO. *In vitro*, l'alectinib est aneugène, mais pas mutagène ni clastogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Bradycardie

Une bradycardie symptomatique peut se produire avec ALECENSARO. Chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO. Une bradycardie/bradycardie sinusale a donné lieu à une réduction de la dose chez 2 patients. Le traitement a été interrompu en raison d'une bradycardie et d'une bradycardie sinusale chez 2 patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Chez les patients atteints d'un CPNPC ayant subi une résection, des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale ont aussi été signalés chez les patients recevant ALECENSARO comme traitement adjuvant. Trois patients (2,3 %) ont présenté une bradycardie/bradycardie sinusale qui a donné lieu à une réduction de la dose ou à une interruption du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Le traitement par ALECENSARO a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque (FC) d'environ 11 à 13 battements par minute (bpm) à la semaine 2 des études de phase I/II chez des patients traités antérieurement par le crizotinib, qui se maintenait pendant toute la période de traitement. La diminution de la FC était réversible à l'arrêt du traitement. Lors de l'étude de phase III BO28984 (ALEX) chez des patients n'ayant jamais été traités, la diminution médiane de la FC a atteint un plateau d'environ 17 bpm à la semaine 4. Une diminution de la FC médiane a aussi été observée au cours de l'étude de phase III BO40336 (ALINA). Dans le groupe alectinib, la FC médiane a diminué après le début de l'étude, et les valeurs médianes, qui étaient initialement de 73 bpm, ont atteint un plateau entre la semaine 3 (médiane de 66 bpm) et la semaine 24 (médiane de 62 bpm; FC non évaluée entre ces deux visites) et étaient de 60 bpm à la semaine 60. Chez 20 % des patients des études de phase I/II, de même que chez 15 % des patients des études de phase III BO28984 (ALEX) et de phase III BO40336 (ALINA), pour qui l'on disposait de résultats d'évaluations électrocardiographiques (ECG) en série, la FC était inférieure à 50 bpm après l'administration de la dose. La réduction de la FC semble être en corrélation

avec la concentration plasmatique d'alectinib. Les patients ayant une bradycardie symptomatique au départ étaient exclus des études cliniques.

L'administration concomitante de médicaments qui diminuent la FC devrait être évitée dans la mesure du possible (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). S'il n'est pas possible de l'éviter, les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être mesurées au départ et régulièrement pendant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et épreuves de laboratoire). Une modification de la dose n'est pas nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En cas de bradycardie symptomatique ou de réactions potentiellement mortelles, le traitement par ALECENSARO doit être interrompu, puis réinstauré à une dose réduite ou arrêté définitivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant une fréquence cardiaque basse au départ (< 60 bpm), des antécédents de syncope ou d'arythmie, un syndrome de dysfonctionnement sinusal, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire, une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque congestive. Une consultation en cardiologie pourrait être nécessaire.

Il faut informer les patients qu'il peut se produire des symptômes de bradycardie, y compris les étourdissements, la sensation de tête légère et la syncope, lors de la prise de ALECENSARO. Aviser les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé pour signaler de tels symptômes et d'informer leur professionnel de la santé s'ils prennent tout médicament pour le cœur ou la tension artérielle.

Appareil digestif

Perforation gastro-intestinale

Dans les études NP28761, NP28673 et BO28984 (ALEX), il s'est produit un cas de perforation gastro-intestinale (0,2 %) qui a eu une issue fatale. Après la commercialisation, des cas de perforation gastro-intestinale ont aussi été signalés avec ALECENSARO.

Chez les patients à risque de perforation gastro-intestinale (p. ex. utilisation concomitante de médicaments associés à un risque de perforation gastro-intestinale, antécédents de diverticulite, métastases au niveau du tractus gastro-intestinal), ALECENSARO doit être utilisé avec prudence. Les patients doivent être avisés des signes potentiels de perforations gastro-intestinales et doivent consulter rapidement un professionnel de la santé si de tels signes apparaissent.

Arrêter définitivement le traitement par ALECENSARO chez les patients qui présentent une perforation gastro-intestinale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hématologie

Anémie hémolytique

Une anémie hémolytique a été signalée avec ALECENSARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), y compris des cas associés à un résultat négatif au test direct à l'antiglobuline (TDA). Il faut périodiquement vérifier les paramètres hématologiques de laboratoire. Si la concentration d'hémoglobine est de moins de 10 g/dl et que l'on soupçonne une anémie hémolytique, interrompre ALECENSARO et effectuer les tests de laboratoire appropriés. Une fois l'anémie disparue, reprendre le traitement à dose réduite ou arrêter définitivement le traitement par ALECENSARO (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ainsi que des élévations de la bilirubine supérieures à 3 fois la LSN se sont produites chez des patients dans les études cliniques sur ALECENSARO.

La majorité de ces manifestations se sont produites au cours des 3 premiers mois du traitement (69 % des patients ont présenté des élévations des transaminases hépatiques, et 64 % des patients ont présenté des élévations de la bilirubine lors des études NP28761, NP28673 et BO28984 [ALEX]). Au cours de l'étude de phase III BO40336 (ALINA), chez 79 % des patients ayant présenté des élévations des transaminases hépatiques et 80 % des patients ayant présenté des élévations de la bilirubine; ces élévations sont survenues dans les 3 premiers mois. Au cours des études cliniques NP28761, NP28673 et BO28984 (ALEX), 3 patients ayant des élévations de grade 3–4 de l'AST/ALT ont subi une lésion hépatique d'origine médicamenteuse documentée (révélée à la biopsie hépatique chez 2 patients). De plus, un patient a présenté une hépatotoxicité de grade 4. Des élévations concomitantes de l'ALT ou de l'AST supérieures ou égales à 3 fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure ou égale à 2 fois la LSN, avec une phosphatase alcaline normale, se sont produites chez moins de 1 % des patients traités dans les études cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il y a lieu de surveiller la fonction hépatique, y compris les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine totale, au départ et toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, puisque des manifestations pourraient se produire après 3 mois, et d'effectuer des tests plus fréquents chez les patients qui présentent des élévations des transaminases et de la bilirubine. Selon la gravité de l'effet indésirable, le traitement par ALECENSARO pourrait devoir être interrompu puis repris à une dose réduite ou être définitivement arrêté (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Mesure de l'ALK

Les patients traités par ALECENSARO doivent avoir un statut ALK-positif établi sur la base d'un test de dépistage de l'ALK validé. L'évaluation du statut ALK dans les cas de CPNPC doit être effectuée par des laboratoires ayant démontré leurs compétences dans la technologie précise utilisée. Une réalisation inadéquate du test pourrait donner lieu à des résultats de test non fiables.

Surveillance de l'innocuité cardiaque

La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être mesurées au départ et régulièrement pendant le traitement. Les taux sériques de calcium et de potassium doivent être mesurés périodiquement pendant le traitement. Les patients doivent être avisés que des symptômes de bradycardie, notamment étourdissements, sensation de tête légère et syncope, peuvent se produire pendant le traitement par ALECENSARO. Aviser les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé pour signaler de tels symptômes et informer leur professionnel de la santé s'ils prennent tout médicament pour le cœur ou pour la tension artérielle. Une modification de la dose n'est pas nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique). Si les patients subissent une bradycardie symptomatique ou une manifestation menaçant le pronostic vital, le traitement par ALECENSARO doit être interrompu, puis repris à une dose réduite ou arrêté définitivement. ALECENSARO doit être définitivement arrêté en cas de récurrence de bradycardie grave menaçant le pronostic vital ou en cas de bradycardie menaçant le

pronostic vital si aucun médicament ayant contribué à la manifestation ne peut être mis en évidence (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Surveillance de la fonction hépatique

La fonction hépatique, y compris les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine totale, doit être évaluée au départ et toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite puisque des manifestations pourraient se produire après 3 mois, avec des mesures plus fréquentes chez les patients présentant des élévations des transaminases et de la bilirubine. Selon la gravité de l'effet indésirable, interrompre le traitement par ALECENSARO, puis le reprendre à une dose réduite ou l'arrêter définitivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Surveillance du taux de créatine phosphokinase (CPK) sanguine

Il faut aviser les patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Les taux de CPK doivent être mesurés toutes les 2 semaines pendant le premier mois du traitement, puis selon la situation clinique chez les patients signalant des symptômes. En fonction de la sévérité de l'élévation de la CPK, ALECENSARO doit être interrompu puis repris, ou la dose de ALECENSARO doit être réduite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Appareil locomoteur

Myalgie grave et élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

Une myalgie et une douleur musculosquelettique ont été signalées chez des patients recevant ALECENSARO dans les études, y compris des manifestations de grade 3 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des élévations de la CPK se sont produites dans les études cliniques sur ALECENSARO, y compris des manifestations de grade 3. Le délai médian avant une élévation de grade ≥ 3 de la CPK était de 15 jours lors des études cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut aviser les patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Les taux de CPK doivent être mesurés toutes les 2 semaines pendant le premier mois du traitement, puis selon la situation clinique chez les patients signalant des symptômes. Selon la sévérité de l'élévation de la CPK, ALECENSARO pourrait devoir être interrompu ou repris à une dose réduite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale de grade supérieur ou égal à 3 a été signalée dans les études cliniques sur ALECENSARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Selon la sévérité de l'insuffisance rénale, le traitement par ALECENSARO peut devoir être interrompu temporairement, repris à une dose plus faible, ou cessé de façon permanente (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

L'effet de ALECENSARO sur la fertilité est inconnu (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Toxicité embryo-fœtale

ALECENSARO peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Lorsqu'il a été administré à des rates ou à des lapines gravides, l'alectinib a provoqué une toxicité embryo-fœtale et une fausse-couche.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et durant au moins 5 semaines après la dernière dose de ALECENSARO. Les femmes en âge de procréer dont le partenaire masculin reçoit ALECENSARO doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et durant au moins 3 mois après la dernière dose de ALECENSARO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite ont été signalés lors des études cliniques sur ALECENSARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les symptômes respiratoires évocateurs de pneumonite. ALECENSARO doit être immédiatement arrêté chez les patients chez qui on diagnostique une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite, et le traitement ne doit pas être repris si aucune cause possible de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite ne peut être mise en évidence (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil cutané

Photosensibilité

Une photosensibilité à la lumière du soleil a été signalée lors de l'administration de ALECENSARO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut aviser les patients d'éviter une exposition prolongée au soleil lors du traitement par ALECENSARO et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Il faut aviser les patients d'utiliser un écran solaire et un baume pour les lèvres à large spectre contre les rayons ultraviolets A (UVA) et B (UVB) (FPS \geq 50) pour aider à les protéger contre un coup de soleil potentiel.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique n'a été menée sur ALECENSARO chez les femmes enceintes. D'après son mode d'action, ALECENSARO pourrait porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Dans les études sur les animaux, l'alectinib a provoqué une toxicité embryo-fœtale et une fausse-couche.

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'éviter de concevoir pendant le traitement par ALECENSARO.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et durant au moins 5 semaines après la dernière dose de ALECENSARO. Les patientes recevant ALECENSARO qui conçoivent pendant le traitement par ALECENSARO ou durant les

5 semaines qui suivent la dernière dose de ALECENSARO doivent communiquer avec leur médecin et être avisées des effets nuisibles potentiels pour le fœtus.

Hommes : les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes contraceptives adéquates pendant le traitement et durant au moins 3 mois après la fin du traitement. Si la partenaire du patient conçoit pendant que le patient reçoit ALECENSARO, le patient et sa partenaire doivent être avisés des effets nuisibles potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si ALECENSARO passe dans le lait humain. Aucune étude n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet de ALECENSARO sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et en raison des effets nuisibles potentiels pour le nouveau-né, les mères doivent être avisées de ne pas allaiter pendant le traitement par ALECENSARO.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ALECENSARO chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. *Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.* Une diminution de la formation osseuse et des lésions des incisives en croissance permanente ont été observées chez de jeunes rats recevant 27 mg/kg/jour après une administration unique quotidienne pendant 13 semaines pendant lesquelles l'exposition systémique à l'alectinib était 2,4 et 2,8 fois celle de la dose humaine chez l'adulte, chez les rats et les rates, respectivement. Ces constatations pourraient indiquer un risque potentiel pour les os en croissance et les dents chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

CPNPC localement avancé ou métastatique : sur les 405 patients des études cliniques NP28761, NP28673 et BO28984 (ALEX) sur ALECENSARO ayant reçu une dose de 600 mg 2 fois par jour, 59 (14,6 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, et 14 (3,5 %) avaient plus de 75 ans. L'innocuité de ALECENSARO a généralement été semblable chez les patients plus âgés (65 à 74 ans et ≥ 75 ans) et chez les patients plus jeunes (< 65 ans), bien qu'un plus grand pourcentage de patients plus âgés ait subi des effets indésirables ayant eu une issue fatale (6,8 % [4/59] des patients âgés de 65 à 74 ans et 14,3 % [2/14] des patients âgés de ≥ 75 ans vs 1,8 % [6/332] des patients âgés de < 65 ans) ou ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude (10,2 % des patients âgés de 65 à 74 ans et 28,6 % des patients âgés de ≥ 75 ans vs 6,6 % des patients âgés de < 65 ans).

Comme traitement adjuvant après la résection d'un CPNPC : sur les 128 patients de l'étude BO40336 (ALINA) traités à une dose de 600 mg deux fois par jour, 101 (79 %) avaient < 65 ans et 27 (21 %) avaient ≥ 65 ans. Chez les patients de 65 ans ou plus comparativement aux moins de 65 ans, on a observé une fréquence accrue d'effets indésirables graves (19 % vs 12 %), de manifestations de grade ≥ 3 (37 % vs 28 %) et d'effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement (19 % vs 2 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Patients traités antérieurement par le crizotinib (études NP28761 et NP28673)

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) survenus lors des études cliniques ont été : fatigue, constipation, œdème, myalgie, nausées, céphalées, éruption cutanée, diarrhée, augmentation de la bilirubine, élévation de l'aspartate aminotransférase, anémie, élévation de l'alanine aminotransférase,

vomissements, élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, gain pondéral, troubles de la vision, étourdissements, réaction de photosensibilité et arthralgie.

Lors des études cliniques de phase I/II, des effets indésirables graves ont été signalés chez 22 % des patients, et les effets indésirables graves le plus souvent signalés étaient les embolies pulmonaires, la dyspnée et l'hyperbilirubinémie (1,2 % chacun). Il s'est produit des effets indésirables mortels chez 2,8 % des patients traités par ALECENSARO, notamment une hémorragie (2 patients, 0,8 %), une perforation intestinale, une dyspnée, une embolie pulmonaire, une endocardite et un décès (non précisé) (1 patient chacun, 0,4 %).

Lors des études cliniques de phase I/II, le traitement a été définitivement arrêté en raison des effets indésirables chez 6 % des patients traités par ALECENSARO. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'élévation de la bilirubine (1,6 %, notamment une élévation du taux sanguin de bilirubine, une hyperbilirubinémie et une augmentation de la bilirubine conjuguée), de l'ALT (1,6 %) et de l'AST (1,2 %). Les effets indésirables ont nécessité une réduction de la dose chez 13 % des patients traités par ALECENSARO et des interruptions du traitement chez 29 %. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des réductions de la dose ou des interruptions du traitement étaient les élévations de la bilirubine (6 %), de l'ALT et de la créatine phosphokinase (CPK) (4 % chacune), de même que les élévations de l'AST et les vomissements (3 % chacun).

Patients n'ayant jamais été traités (étude BO28984 [ALEX])

Les effets indésirables de ALECENSARO les plus fréquents (≥ 10 %) survenus lors de l'étude clinique de phase III ont été : constipation, myalgie, fatigue, œdème, élévation de la bilirubine, anémie, éruption cutanée, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, nausées, diarrhée, arthralgie et bradycardie. Lors de l'essai clinique de phase III, des effets indésirables graves sont survenus chez 28 % des patients traités par ALECENSARO; les effets indésirables graves signalés le plus souvent étaient la pneumonie (3,3 %) et les lésions rénales aiguës (2,6 %). Des manifestations indésirables de grade 3 ont été signalées chez 41 % des patients du groupe ALECENSARO. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 5 patients (3,3 %) du groupe ALECENSARO. Lors de l'essai clinique de phase III, 11 % des patients traités par ALECENSARO ont cessé définitivement le traitement en raison d'effets indésirables. Les lésions rénales aiguës étaient l'effet indésirable le plus souvent signalé comme raison de l'abandon du traitement à l'étude (2,0 %). Des adaptations posologiques (réductions de la dose et interruption du traitement, respectivement) ont été nécessaires chez 16 % et 19 % des patients du groupe ALECENSARO. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné des adaptations posologiques dans le groupe ALECENSARO ont été la pneumonie et l'élévation des taux d'ALT et d'AST.

Traitement adjuvant après la résection d'un CPNPC ALK-positif (étude BO40336; ALINA)

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) chez les patients recevant ALECENSARO au cours de l'étude de phase III ALINA ont été : constipation, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation du taux sanguin de bilirubine, anémie et myalgie. Des effets indésirables graves sont survenus chez 13 % des patients traités par ALECENSARO; l'effet indésirable grave le plus fréquent a été une pneumonite (0,8 %). Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement par ALECENSARO sont survenus chez 5,5 % des patients; l'effet indésirable ayant le plus souvent (fréquence ≥ 2 %) mené à l'arrêt du traitement a été une pneumonite (2,3 %). Des effets indésirables ayant entraîné des réductions de la dose et des interruptions du traitement sont survenus chez 26 % et 27 % des patients traités par ALECENSARO, respectivement; les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence ≥ 2 %) entraîné

des réductions de la dose et des interruptions du traitement ont été une élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (6,3 % et 5,5 %), une élévation du taux sanguin de bilirubine (3,9 % et 3,9 %), une élévation de l'ALT (1,6 % et 5,5 %), une élévation de l'AST (0,8 % et 4,7 %), une myalgie (1,6 % et 2,3 %), une éruption cutanée (2,3 % et 0 %) et une bradycardie (2,3 % et 0 %), respectivement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Patients traités antérieurement par le crizotinib (études NP28761 et NP28673)

L'innocuité de ALECENSARO a été évaluée dans le cadre des études cliniques de phase I/II (NP28761, NP28673) menés auprès de 253 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif traités à la dose recommandée de 600 mg 2 fois par jour. La durée médiane de l'exposition à ALECENSARO était de 11 mois (plage de 0 à 35 mois) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Conformément aux protocoles des études cliniques de phase I/II, les patients admissibles devaient avoir des fonctions hématologique, rénale et hépatique normales et un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2. Les patients présentant des toxicités de grade 3 ou plus selon les critères de terminologie courants pour les effets indésirables du NCI en raison du traitement antérieur qui ne s'étaient pas atténués étaient exclus. Tous les patients sauf un avaient vu leur maladie évoluer lors d'un traitement antérieur par le crizotinib.

Le tableau 3 résume les effets indésirables signalés chez $\geq 2\%$ des patients traités par ALECENSARO pendant les études cliniques de phase I/II (NP28761 et NP28673).

Tableau 3 Résumé des effets indésirables signalés chez $\geq 2\%$ des patients traités par ALECENSARO pendant les études cliniques de phase I/II (NP28761 et NP28673)

Effets indésirables (MedDRA)	ALECENSARO	
	N = 253 (NP28761, NP28673)	
Système ou classe d'organe	Tous les grades n (%)	Grade 3–4* n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ¹	40 (16)	5 (2,0)
Neutropénie	9 (3,6)	1 (0,4)
Leucopénie	9 (3,6)	0
Troubles cardiaques		
Bradycardie ²	20 (7,9)	0
Troubles oculaires		
Troubles de la vision ³	29 (12)	0

Effets indésirables (MedDRA)	ALECENSARO	
	N = 253 (NP28761, NP28673)	
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	90 (36)	0
Nausées	55 (22)	1 (0,4)
Diarrhée	46 (18)	3 (1,2)
Vomissements	34 (13)	1 (0,4)
Stomatite ⁴	7 (2,8)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ⁵	112 (44)	4 (1,6)
Œdème ⁶	85 (34)	2 (0,8)
Inflammation des muqueuses	7 (3)	0
Investigations		
Élévation de la bilirubine ⁷	42 (17)	8 (3,2)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	41 (16)	7 (2,8)
Élévation de l'alanine aminotransférase	35 (14)	8 (3,2)
Élévation de la créatine phosphokinase sanguine	34 (13)	9 (3,6)
Gain de poids	34 (13)	2 (0,8)
Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	19 (7,5)	1 (0,4)
Élévation de la créatinine sanguine	17 (6,7)	1 (0,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie ⁸	78 (31)	3 (1,2)
Arthralgie	28 (11)	0
Faiblesse musculaire	17 (6,7)	1 (0,4)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	50 (20)	3 (1,2)
Étourdissements	29 (12)	0
Dysgueusie	16 (6,3)	0
Neuropathie périphérique	11 (4,3)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ⁹	51 (20)	1 (0,4)
Réaction de photosensibilité	29 (12)	0
Peau sèche	17 (6,7)	0
Alopécie	13 (5,1)	0

Effets indésirables (MedDRA)	ALECENSARO	
	N = 253 (NP28761, NP28673)	
Prurit	11 (4,3)	0

* Aucune manifestation de grade 5 observée

¹ Comprend des cas d'anémie et de diminution du taux d'hémoglobine.

² Comprend des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale.

³ Comprend des cas de vision trouble, de déficience visuelle, de corps flottants du vitré, de diminution de l'acuité visuelle, d'asthénopie et de diplopie.

⁴ Comprend des cas de stomatite et d'ulcération buccale.

⁵ Comprend des cas de fatigue et d'asthénie.

⁶ Comprend des cas d'œdème périphérique, d'œdème, d'œdème généralisé, d'œdème palpébral et d'œdème périorbitaire.

⁷ Comprend des cas d'élévation de la bilirubine sanguine, d'hyperbilirubinémie et d'élévation de la bilirubine conjuguée.

⁸ Comprend des cas de myalgie et de douleurs musculosquelettiques.

⁹ Comprend des cas d'éruption cutanée, d'éruption maculo-papulaire, de dermatite acnéiforme, d'érythème, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption cutanée papulaire, d'éruption prurigineuse et d'éruption maculaire.

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience des études cliniques

Résultats électrocardiographiques anormaux

Des cas de bradycardie (7,9 %) ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO dans les études cliniques de phase I/II; tous les cas étaient de grade 1 ou 2. Quarante-quatre patients sur 221 (20 %) traités par ALECENSARO ont eu des valeurs de fréquence cardiaque post-dose inférieures à 50 bpm. Un patient a subi une prolongation non grave de grade 1 de l'intervalle QTcF attribuable au traitement (< 500 millisecondes [msec]). En outre, un patient a eu une valeur absolue du QTcF > 500 msec, et un autre a présenté une variation de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude > 60 msec (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacodynamie).

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite grave se sont produits chez des patients traités par ALECENSARO. Dans les études cliniques de phase I/II, 1 des 253 patients traités par ALECENSARO (0,4 %) a présenté une pneumopathie interstitielle de grade 3 ayant entraîné l'arrêt du traitement par ALECENSARO. Aucun cas mortel de pneumopathie interstitielle n'est survenu dans l'ensemble des études cliniques.

Hépatotoxicité

Dans les études de phase I/II, 3 patients ayant subi des élévations de grade 3 ou 4 des taux d'AST et d'ALT ont présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse, établie par une biopsie hépatique. Des effets indésirables d'augmentation des taux d'AST et d'ALT (16 % et 14 %, respectivement) ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO dans le cadre des études cliniques de phase I/II. La majorité de ces manifestations étaient de grade 1 ou 2, tandis que des manifestations de grade ≥ 3 ont été signalées chez 2,8 % et 3,2 % des patients, respectivement. Les manifestations ont généralement eu lieu au cours des 3 premiers mois du traitement, étaient généralement passagères et se sont résolues à l'arrêt temporaire du traitement par ALECENSARO (signalées chez 1,2 % et 3,2 % des patients, respectivement) ou avec une réduction de la dose (1,6 % et 0,8 %, respectivement). Chez 1,2 % et 1,6 % des patients, les élévations de l'AST et de l'ALT, respectivement, ont entraîné l'abandon du traitement par ALECENSARO.

Des élévations de la bilirubine ont été signalées comme effets indésirables chez 17 % des patients traités par ALECENSARO dans le cadre des études cliniques de phase I/II. La majorité des manifestations étaient de grade 1 ou 2, tandis que des manifestations de grade 3 ont été signalées chez 3,2 % des patients. Les manifestations ont généralement eu lieu au cours des 3 premiers mois du traitement, étaient généralement passagères et se sont résolues à l'arrêt temporaire du traitement par

ALECENSARO (4,7 % des patients) ou avec une réduction de la dose (2,8 %). Chez 4 patients (1,6 %), les élévations de la bilirubine ont entraîné l'abandon du traitement par ALECENSARO.

Il s'est produit une élévation concurrente de l'ALT ou de l'AST supérieure ou égale à 3 fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure ou égale à 2 fois la LSN avec phosphatase alcaline normale chez moins de 1 % des patients traités par ALECENSARO.

Myalgie grave

Des cas de myalgie (31 %), y compris des épisodes de myalgie (25 %) et de douleurs musculosquelettiques (7,5 %), ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO dans les études cliniques de phase I/II. La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2, et 1,2 % des patients ont présenté un épisode de grade 3. Des modifications de la dose de ALECENSARO en raison de ces manifestations indésirables ont été nécessaires chez 2 patients (0,8 %).

Élévation de la CPK

Des élévations de la CPK se sont produites chez 46 % des 219 patients pour lesquels on possédait des données de laboratoire sur la CPK dans les études cliniques de phase II sur ALECENSARO. L'incidence d'élévations de grade 3 de la CPK était de 4,0 %. Le délai médian avant une élévation de grade 3 de la CPK était de 14 jours dans les études de phase I/II. Des adaptations posologiques en raison d'une élévation de la CPK ont été nécessaires chez 4,0 % des patients.

Patients n'ayant jamais été traités (étude BO28984)

L'innocuité de ALECENSARO à 600 mg 2 fois par jour comparativement à celle du crizotinib à 250 mg 2 fois par jour a été évaluée auprès de 152 et 151 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, respectivement, lors de l'essai clinique de phase III (BO28984). La durée médiane d'exposition à ALECENSARO et au crizotinib était de 17,9 et 10,7 mois, respectivement. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales chez les patients du groupe ALECENSARO étaient les suivantes : âge médian de 58 ans (54 ans dans le groupe crizotinib), 55 % de femmes (58 % dans le groupe crizotinib), 55 % d'origine autre qu'asiatique (54 % dans le groupe crizotinib), 61 % sans antécédents de tabagisme (65 % dans le groupe crizotinib), 93 % avec un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 (93 % dans le groupe crizotinib), 97 % avec une maladie de stade IV (96 % dans le groupe crizotinib), 90 % avec une histologie d'adénocarcinome (94 % dans le groupe crizotinib), 40 % présentant des métastases du SNC au départ (38 % dans le groupe crizotinib) et 17 % ayant déjà reçu une radiothérapie du SNC (14 % dans le groupe crizotinib) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Cette étude multicentrique avec répartition aléatoire a été menée en mode ouvert. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'un effet toxique inacceptable, le retrait du consentement ou le décès, selon le premier de ces événements à survenir. Conformément au protocole de l'essai clinique de phase III, les patients répartis aléatoirement avaient des fonctions hématologique, hépatique et rénale normales, et un indice fonctionnel ECOG compris entre 0 et 2 au départ.

Le tableau 4 résume les effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients traités par ALECENSARO ou le crizotinib pendant l'essai clinique de phase III BO28984 (ALEX).

Tableau 4 Résumé des effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients traités par ALECENSARO ou le crizotinib pendant l'essai clinique de phase III BO28984

Effets indésirables (MedDRA)	ALECENSARO N = 152		Crizotinib N = 151	
	Tous les grades n (%)	Grades 3–4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3–4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ¹	30 (19,7)	7 (4,6)	7 (4,6)	1 (0,7)
Troubles cardiaques				
Bradycardie ²	16 (10,5)	0	22 (14,6)	0
Troubles oculaires				
Troubles de la vision ³	7 (4,6)	0	35 (23,2)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	52 (34,2)	0	49 (32,5)	0
Nausées	21 (13,8)	1 (0,7)	72 (47,7)	5 (3,3)
Diarrhée	18 (11,8)	0	68 (45,0)	3 (2,0)
Vomissements	11 (7,2)	0	58 (38,4)	5 (3,3)
Stomatite ⁴	5 (3,3)	0	4 (2,6)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ⁵	39 (25,7)	2 (1,3)	34 (22,5)	1 (0,7)
Œdème ⁶	34 (22,4)	1 (0,7)	51 (33,8)	1 (0,7)
Investigations				
Élévation de la bilirubine ⁷	32 (21,1)	5 (3,3)	2 (1,3)	0
Élévation de l'alanine aminotransférase	23 (15,1)	7 (4,6)	45 (29,8)	22 (14,6)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	21 (13,8)	8 (5,3)	37 (24,5)	16 (10,6)
Gain de poids	15 (9,9)	1 (0,7)	0	0
Élévation de la créatinine sanguine	12 (7,9)	2 (1,3)	6 (4,0)	1 (0,7)
Élévation de la créatine phosphokinase sanguine	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,6)	2 (1,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie ⁸	35 (23,0)	0	6 (4,0)	0
Arthralgie	17 (11,2)	0	11 (7,3)	2 (1,3)
Troubles du système nerveux				

Effets indésirables (MedDRA)	ALECENSARO N = 152		Crizotinib N = 151	
	Étourdissements	12 (7,9)	0	21 (13,9)
Dysgueusie ⁹	5 (3,3)	1 (0,7)	29 (19,2)	0
Troubles du rein et des voies urinaires				
Lésion rénale aiguë	4 (2,6)	4 (2,6*)	0	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ¹⁰	23 (15,1)	1 (0,7)	19 (12,6)	0
Réaction de photosensibilité	8 (5,3)	1 (0,7)	0	0
Prurit	5 (3,3)	0	2 (1,3)	0
Sécheresse cutanée	6 (3,9)	0	1 (0,7)	0

Les effets indésirables ont été décrits par le terme privilégié selon le MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 19.1). L'intensité des effets indésirables a été cotée selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE), version 4.0.

¹ Comprend des cas d'anémie et de diminution du taux d'hémoglobine.

² Comprend des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale.

³ Comprend des cas de vision trouble, de déficience visuelle, de corps flottants du vitré, de diminution de l'acuité visuelle et de diplopie.

⁴ Comprend des cas de stomatite et d'ulcération buccale.

⁵ Comprend des cas de fatigue et d'asthénie.

⁶ Comprend des cas d'œdème périphérique, d'œdème, d'œdème palpébral, d'œdème localisé et d'œdème facial.

⁷ Comprend des cas d'élévation du taux sanguin de bilirubine, d'hyperbilirubinémie et d'augmentation de la bilirubine conjuguée.

⁸ Comprend des cas de myalgie et de douleurs musculosquelettiques.

⁹ Comprend des cas de dysgueusie et d'hypogueusie.

¹⁰ Comprend des cas d'éruption cutanée, d'éruption maculo-papulaire, de dermatite acnéiforme, d'érythème, d'éruption généralisée, d'éruption maculaire, d'éruption papulaire, d'éruption exfoliative et d'éruption prurigineuse.

* Comprend une manifestation de grade 5.

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience des études cliniques

Résultats électrocardiographiques anormaux

Des cas de bradycardie (11 %) ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO dans l'étude clinique de phase III BO28984; tous les cas étaient de grade 1 ou 2. Parmi les 144 patients de la population traitée par ALECENSARO ayant fait l'objet d'une ECG, 22 (15 %) ont eu des valeurs de fréquence cardiaque post-dose inférieures à 50 bpm. Un patient a subi une variation de l'intervalle QTcF > 60 msec par rapport au début de l'étude; aucun des patients n'a eu une valeur du QTcF > 500 msec (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacodynamie).

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle ou de pneumonite grave se sont produits chez des patients traités par ALECENSARO. Lors de l'essai clinique de phase III, tous les cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite survenus chez les patients traités par ALECENSARO étaient de grade 1 ou 2. Aucun cas mortel de pneumopathie interstitielle n'est survenu chez les patients traités par ALECENSARO lors de l'essai de phase III.

Hépatotoxicité

Durant l'essai de phase III, 2 patients ayant présenté des élévations des taux d'AST/ALT de grade 3-4 étaient atteints d'hépatotoxicité (notamment un cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse de grade 4 et un cas d'hépatotoxicité de grade 4). Des anomalies des résultats aux examens de laboratoire consistant en une augmentation des taux d'AST et d'ALT ont été signalées comme effets indésirables

chez 14 % et 15 %, respectivement, des patients traités par ALECENSARO dans le cadre de l'essai clinique de phase III. La majorité de ces manifestations étaient de grade 1 ou 2, tandis que des manifestations de grade ≥ 3 ont été signalées chez 5,3 % et 4,6 % des patients, respectivement. Les manifestations ont généralement eu lieu au cours des 3 premiers mois du traitement, étaient généralement transitoires et ont disparu à l'arrêt temporaire du traitement par ALECENSARO (signalé chez 2,0 % et 2,6 % des patients, respectivement) ou lors d'une réduction de la dose (3,3 % et 2,0 %, respectivement). Chez 1,3 % et 1,3 % des patients, les élévations de l'AST et de l'ALT, respectivement, ont entraîné l'abandon du traitement par ALECENSARO.

Des anomalies des résultats aux examens de laboratoire consistant en une élévation de la bilirubine ont été signalées comme effets indésirables chez 21 % des patients traités par ALECENSARO dans le cadre de l'essai clinique de phase III. La majorité des manifestations étaient de grade 1 ou 2; des manifestations de grade 3–4 ont été signalées chez 3,3 % des patients. Les manifestations sont généralement survenues au cours des 3 premiers mois du traitement, étaient généralement transitoires et ont disparu à l'arrêt temporaire du traitement par ALECENSARO ou lors d'une réduction de la dose. Chez 2 patients (1,3 %), les élévations de la bilirubine ont entraîné l'abandon du traitement par ALECENSARO.

Myalgie grave

Des cas de myalgie (16 %) et de douleurs musculosquelettiques (7,2 %) ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO dans l'essai clinique de phase III. Toutes les manifestations étaient de grade 1 ou 2. Aucune adaptation posologique ni aucun abandon du traitement par ALECENSARO n'ont été nécessaires en raison de ces manifestations indésirables.

Élévation de la CPK

Des élévations de la CPK se sont produites chez 37 % des 129 patients pour lesquels on possédait des données de laboratoire sur la CPK dans l'essai clinique de phase III sur ALECENSARO. L'incidence d'élévations de grade 3 de la CPK était de 3,1 %. Le délai médian avant une élévation de grade 3 de la CPK était de 27,5 jours. Des adaptations posologiques en raison d'une élévation de la CPK ont été nécessaires chez 2 patients.

Traitement adjuvant après une résection d'un CPNPC ALK-positif (étude BO40336)

L'innocuité de ALECENSARO à 600 mg deux fois par jour (N = 128) a été comparée à celle d'une chimiothérapie à base de platine (N = 120) dans le cadre de l'étude BO40336 (ALINA), une étude clinique multicentrique ouverte de phase III à répartition aléatoire (1:1), chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif de stade IB (tumeur ≥ 4 cm) à IIIA après une résection tumorale complète. Au moment de l'analyse de la survie sans maladie, la durée médiane d'exposition était de 23,9 mois pour l'alectinib et de 2,1 mois pour la chimiothérapie à base de platine (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Les patients ont été traités jusqu'à la fin de la période de traitement (24 mois pour l'alectinib et 4 cycles pour la chimiothérapie), jusqu'à une récurrence de la maladie, jusqu'à l'apparition d'un effet toxique inacceptable, jusqu'au retrait du consentement ou jusqu'au décès, selon la première éventualité.

Le tableau 5 résume les effets indésirables fréquents qui ont été signalés en lien avec l'utilisation de ALECENSARO pendant l'étude de phase III BO40336 (ALINA).

Tableau 5 Résumé des effets indésirables (signalés à une fréquence $\geq 10\%$ pour tous les grades NCI-CTCAE ou $\geq 2\%$ pour les grades 3-4) chez les patients traités par ALECENSARO au cours de l'étude clinique de phase III BO40336 (ALINA)

Effets indésirables (MedDRA)	ALECENSARO (n = 128)		Chimiothérapie (n = 120)	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	31 (24)	0	31 (26)	1 (0,8)
Troubles cardiaques				
Bradycardie ^b	15 (12)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	54 (42)	1 (0,8*)	30 (25)	1 (0,8)
Diarrhée	16 (13)	1 (0,8*)	10 (8)	1 (0,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^c	32 (25)	1 (0,8*)	34 (28)	5 (4)
Œdème ^d	20 (16)	0	2 (1,7)	0
Troubles hépatobiliaires				
Élévation de l'AST	53 (41)	1 (0,8*)	6 (5)	0
Élévation de la bilirubine ^e	50 (39)	3 (2,3)	1 (0,8)	0
Élévation de l'ALT	43 (34)	2 (1,6*)	11 (9,2)	0
Élévation de la phosphatase alcaline	32 (25)	0	4 (3,3)	0
Investigations				
Gain de poids	17 (13)	1 (0,8*)	1 (0,8)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperuricémie ^f	14 (11)	0	2 (1,7)	0
Troubles musculosquelettiques				
Élévation de la créatine phosphokinase sanguine	55 (43)	8 (6,3)	1 (0,8)	1 (0,8)
Myalgie	36 (28)	1 (0,8*)	2 (1,7)	0
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie ^g	17 (13)	0	4 (3,3)	0
Troubles rénaux et urinaires				
Augmentation de la créatininémie	19 (15)	1 (0,8*)	6 (5)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^h	22 (17)	2 (1,6*)	12 (10)	0

D'après la version 5.0 des critères CTCAE du NCI

* Toutes les manifestations étaient de grade 3.

^a Comprend l'anémie, l'anémie normochrome normocytaire et des cas évocateurs d'anémie hémolytique.

^b Comprend la bradycardie et la bradycardie sinusale.

^c Comprend la fatigue et l'asthénie.

^d Comprend l'œdème, l'œdème périphérique, l'œdème facial, l'œdème localisé, le gonflement périphérique et le gonflement du visage.

^e Comprend des cas d'élévation du taux sanguin de bilirubine, d'hyperbilirubinémie, d'augmentation de la bilirubine conjuguée et d'augmentation de la bilirubine non conjuguée.

^f Comprend des cas d'hyperuricémie et d'élévation du taux sanguin d'acide urique.

^g Comprend la dysgueusie et le trouble du goût.

^h Comprend l'éruption cutanée, l'éruption maculo-papulaire, la dermatite acnéiforme, l'éruption cutanée papulaire, l'érythème et l'éruption érythémateuse.

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité tirés de l'expérience des études cliniques

Résultats électrocardiographiques anormaux

Des cas de bradycardie (11,7 %) ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO dans l'étude de phase III BO40336 (ALINA); tous les cas étaient de grade 1 ou 2. Dans le groupe ALECENSARO, 19 des 128 patients (14,8 %) pour qui l'on disposait d'ECG en série ont eu une fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute (bpm) après l'administration de la dose.

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Une pneumopathie interstitielle/pneumonite est survenue chez 3 patients (2,3 %) traités par ALECENSARO pendant l'étude de phase III BO40336 (ALINA). La manifestation a été de grade 2 chez 2 patients et de grade 3 chez 1 patient. Les 3 patients (2,3 %) ont abandonné le traitement en raison de la pneumopathie interstitielle/pneumonite.

Hépatotoxicité

Dans le groupe alectinib, un patient présentant en concomitance un syndrome de Gilbert et une élévation des taux de transaminases a rempli les critères de laboratoire évocateurs de la loi de Hy (taux d'ALT et d'AST après le début de l'étude > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et élévation du taux de bilirubine totale [> 2 fois la LSN]), ce qui a entraîné une interruption du traitement. De plus, un patient (0,8 %) a présenté une hépatotoxicité de grade 2 ayant entraîné une réduction de la dose. Des élévations des taux d'AST et d'ALT (41 % et 34 %, respectivement) ont été signalées comme effets indésirables chez des patients traités par ALECENSARO au cours de l'étude de phase III BO40336 (ALINA). La majorité de ces manifestations étaient de grade 1 ou 2, et des manifestations de grade ≥ 3 ont été signalées chez 0,8 % et 1,6 % des patients, respectivement. Les manifestations étaient généralement passagères et se sont résolues après l'interruption temporaire du traitement par ALECENSARO (signalées chez 4,7 % et 5,5 % des patients, respectivement) ou une réduction de la dose (0,8 % et 1,6 %, respectivement). Chez 0,8 % des patients, des élévations des taux d'AST et d'ALT (un patient chacune) ont entraîné l'abandon du traitement par ALECENSARO.

Des élévations de la bilirubine ont été signalées comme effets indésirables chez 39,1 % des patients traités par ALECENSARO durant l'étude de phase III BO40336 (ALINA). La majorité des manifestations étaient de grade 1 et 2; des manifestations de grade ≥ 3 ont été signalées chez 2,3 % des patients. Chez 8,6 % des patients, les élévations de la bilirubine ont entraîné des modifications de la dose.

Myalgie grave

Des cas de myalgie (28,1 %) ont été signalés chez des patients traités par ALECENSARO durant l'étude de phase III BO40336 (ALINA). Des manifestations de grade ≥ 3 ont été signalées chez 0,8 % des patients. Ces manifestations ont nécessité une interruption du traitement ou une réduction de la dose chez 3,9 % des patients.

Élévation de la CPK

Des élévations de la CPK sont survenues chez 76,6 % des patients pour qui des données de laboratoire sur la CPK ont été recueillies au cours de l'étude de phase III BO40336 (ALINA). La fréquence d'élévations de grade ≥ 3 de la CPK a été de 7,8 %. Le délai médian avant une élévation de la CPK jusqu'à un grade ≥ 3 a été de 15,5 jours (écart interquartile de 15 à 29 jours). Les élévations de la CPK ont nécessité des modifications de la dose ou des interruptions du traitement chez 10,9 % des patients.

Anémie hémolytique

Des cas d'anémie hémolytique ont été observés chez 3,1 % des patients traités par ALECENSARO au cours de l'étude de phase III BO40336 (ALINA). Ces cas étaient de grade 1 ou 2 (non graves).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables sévères ou graves peu fréquents (< 2 %) observés au cours des études cliniques de phase I/II (études NP28761 et NP28673)

Fonction hépatique : lésion hépatique d'origine médicamenteuse (0,8 %) (comprend un patient pour lequel un effet indésirable correspondant au terme MedDRA de « lésion hépatique d'origine médicamenteuse » a été signalé et un patient qui présentait une élévation de grade 4 des taux d'AST et d'ALT pour lequel une lésion hépatique d'origine médicamenteuse a été établie par une biopsie hépatique).

Appareil respiratoire : pneumopathie interstitielle (0,4 %)

Appareil digestif : perforation gastro-intestinale (0,4 %)

Effets indésirables sévères ou graves peu fréquents (< 2 %) observés au cours de l'étude clinique de phase III BO28984 (ALEX)

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité (comprend des cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse et d'hépatotoxicité)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (comprend des cas de pneumonite)

Effets indésirables sévères ou graves peu fréquents (< 10 %) observés au cours de l'étude clinique de phase III BO40336 (ALINA)

Troubles gastro-intestinaux : nausées (7,8 %), vomissements (7,0 %), stomatite (comprend l'ulcération buccale) (4,7 %)

Troubles oculaires : trouble de la vision (comprend la vision trouble, la diminution de l'acuité visuelle et la photopsie) (4,7 %)

Troubles musculosquelettiques : arthralgie (7,8 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite (2,3 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : réaction de photosensibilité (3,9 %), prurit (6,3 %), peau sèche (4,7 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (7,0 %)

Investigations : élévation du taux sanguin d'urée (1,6 %)

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Le tableau 6 montre les variations des anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues en cours de traitement chez les patients traités par ALECENSARO dans les études cliniques de phase I/II NP28761 et NP28673.

Tableau 6 Anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues en cours de traitement chez ≥ 20 % des patients traités par ALECENSARO dans les études cliniques de phase I/II NP28761 et NP28673

Paramètre	Alectinib N = 250*	
	Tous les grades (%)	Grade 3–4 (%)
Analyse biochimique		
Élévation du taux d'AST	53	3,6
Élévation de la phosphatase alcaline	50	1,2
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	46	5,0
Élévation de la bilirubine (totale)	42	3,2
Hyperglycémie	40	2,0
Élévation du taux d'ALT	36	4,8
Hypocalcémie	35	0,4
Augmentation de la créatininémie**	31	0
Hypokaliémie	31	4,4
Hyponatrémie	25	2,0
Hypophosphatémie	23	3,2
Hématologie		
Diminution de l'hémoglobine	60	2,0
Lymphopénie	25	6,0

Les données comprennent tous les résultats aux examens de laboratoire ayant augmenté d'au moins un grade selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) comparativement au départ, indépendamment de la relation de cause à effet.

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase

* N = 219 pour la créatine phosphokinase, N = 152 pour la glycémie à jeun, N = 218 pour les lymphocytes

** Uniquement les patients ayant eu des augmentations de la créatinine selon la définition de la LSN (grade selon les CTCAE du NCI)

Le tableau 7 présente les variations des anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues au cours du traitement par ALECENSARO ou le crizotinib dans l'étude clinique de phase III BO28984 (ALEX).

Tableau 7 Anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues en cours de traitement chez ≥ 20 % des patients traités par ALECENSARO ou le crizotinib lors de l'essai clinique de phase III BO28984

Paramètre	ALECENSARO N = 152		Crizotinib N = 151	
	Tous les grades (%)	Grade 3–4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3–4 (%)
Analyse biochimique				
Élévation du taux sanguin de bilirubine	53 ^b	5,5 ^b	4,7 ^f	0
Élévation du taux d'AST	50 ^c	6,2 ^c	56 ^f	11 ^f
Élévation de la phosphatase alcaline	50 ^d	0	44 ^f	0
Élévation du taux d'ALT	40 ^d	6,1 ^d	62 ^f	16 ^f
Augmentation de la créatininémie ^a	38 ^d	3,4 ^d	23 ^f	0,7 ^f
Élévation de la CPK	37 ^e	3,1 ^e	51 ^g	1,5 ^g
Diminution du taux de sodium	18 ^d	6,1 ^d	20 ^d	4,1 ^d
Hématologie				
Diminution de l'hémoglobine	62 ^d	6,8 ^d	36 ^f	0,7 ^f

Remarque : Les anomalies des résultats aux examens de laboratoire étaient fondées sur les intervalles de valeurs normales selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE), version 4.0.

^a Uniquement les patients ayant eu des augmentations de la créatinine selon la définition de la LSN.

Les patients pour lesquels il manquait des évaluations de laboratoire au début ou qui n'en avaient aucune après le début de l'étude ont été exclus des analyses : b; N = 146, c; N = 145, d; N = 147, e; N = 129, f; N = 148, g; N = 130.

Le tableau 8 présente les variations des anomalies des résultats aux examens de laboratoire survenues en cours de traitement et en lien avec celui-ci chez les patients traités par ALECENSARO dans le cadre de l'étude clinique de phase III BO40336 (ALINA).

Tableau 8 Anomalies des résultats aux principaux examens de laboratoire survenues en cours de traitement chez ≥ 20 % des patients traités par ALECENSARO dans le cadre de l'étude clinique de phase III BO40336 (ALINA)

Paramètre	ALECENSARO N = 128		Chimiothérapie N = 120	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Analyse biochimique				
Augmentation de la créatininémie	52 (41)	0	28 (23)	0
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	98 (77)	10 (8)	9 (8)	2 (1,7)
Élévation du taux d'ALT	73 (57)	3 (2,3*)	33 (28)	0

Paramètre	ALECENSARO N = 128		Chimiothérapie N = 120	
	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
Élévation du taux d'AST	96 (75)	1 (0,8*)	30 (25)	0
Élévation de la phosphatase alcaline	82 (64)	0	17 (14)	0
Élévation du taux sanguin de bilirubine	87 (68)	3 (2,3*)	5 (4,2)	0
Élévation du taux d'acide urique	39 (30)	0	23 (19)	0
Hématologie				
Diminution de l'hémoglobine	88 (69)	0	80 (67)	1 (0,8)

D'après la version 5.0 des critères CTCAE du NCI

* Toutes les manifestations étaient de grade 3.

Aucune anomalie de grade 5 n'a été signalée quant aux résultats des examens de laboratoire.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables graves du médicament qui ont été signalés après la commercialisation comprenaient :

Troubles cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire complet

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonie à éosinophiles

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur ALECENSARO

D'après les données *in vitro*, l'alectinib et son principal métabolite actif, le M4, sont principalement métabolisés par le CYP3A4, et le CPY3A contribue de 40 % à 50 % au métabolisme hépatique total. Il a été montré que le M4 avait une puissance et une activité *in vitro* contre ALK semblables à celles de l'alectinib.

9.2 Interactions médicament-comportement

Des troubles de la vision, une asthénie, de la fatigue et des étourdissements ont été signalés chez des patients recevant un traitement par ALECENSARO. Les patients qui présentent de tels symptômes doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou manœuvrent des machines.

9.3 Interactions médicament-médicament

Inducteurs du CYP3A

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de volontaires sains (N = 24), l'administration concomitante de doses orales multiples de 600 mg de rifampicine une fois par jour, un puissant inducteur du CYP3A, et d'une dose orale unique de 600 mg d'alectinib a réduit l'exposition à l'alectinib (rapport des moyennes géométriques avec/sans rifampicine [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 0,49 [0,44, 0,54], SSC_{\inf} : 0,27 [0,24, 0,30]), a augmenté l'exposition au M4 (rapport des moyennes géométriques avec/sans rifampicine [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 2,20 [1,90, 2,55], SSC_{\inf} : 1,79 [1,58, 2,02]) et a eu un effet mineur sur l'exposition combinée de l'alectinib et du M4 (rapport des moyennes géométriques avec ou sans rifampicine [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 0,96 [0,88, 1,05], SSC_{\inf} : 0,82 [0,74, 0,90]). ALECENSARO et les puissants inducteurs du CYP3A doivent être administrés avec précaution, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance.

Inhibiteurs du CYP3A

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de volontaires sains (N = 17), l'administration concomitante de doses orales multiples de 400 mg de posaconazole 2 fois par jour, un puissant inhibiteur du CYP3A, et d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib a augmenté l'exposition à l'alectinib (rapport des moyennes géométriques avec/sans posaconazole [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 1,18 [1,02, 1,37], SSC_{\inf} : 1,75 [1,57, 1,95]), a réduit l'exposition au M4 (rapport des moyennes géométriques avec/sans posaconazole [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 0,29 [0,23, 0,36], SSC_{\inf} : 0,75 [0,64, 0,88]) et a eu un effet mineur sur l'exposition combinée de l'alectinib et du M4 (rapport des moyennes géométriques avec ou sans posaconazole [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 0,93 [0,81, 1,08], SSC_{\inf} : 1,36 [1,24, 1,49]). Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A et de ALECENSARO n'était pas autorisée; les données sur l'innocuité sont donc limitées. Si ALECENSARO est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur du CYP3A, il faut faire preuve de prudence, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance.

Produits médicinaux qui augmentent le pH gastrique

Bien que la solubilité aqueuse de l'alectinib *in vitro* dépende du pH, dans une étude menée auprès de volontaires sains (N = 24), l'administration concomitante de doses orales multiples de 40 mg d'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, une fois par jour pendant 5 jours, et d'une dose orale unique de 600 mg d'alectinib, a démontré l'absence d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'alectinib (rapport des moyennes géométriques avec/sans ésoméprazole [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 1,16 [1,03, 1,32], SSC_{\inf} : 1,22 [1,09, 1,36]), l'exposition au M4 (rapport des moyennes géométriques avec/sans ésoméprazole [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 1,02 [0,870, 1,19], SSC_{\inf} : 1,10 [0,963, 1,26]) ou sur l'exposition combinée de l'alectinib et du M4 (rapport des moyennes géométriques avec/sans ésoméprazole [intervalle de confiance à 90 %] : C_{\max} : 1,13 [1,00, 1,28], SSC_{\inf} : 1,17 [1,04, 1,31]). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque ALECENSARO est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments qui augmentent le pH gastrique (p. ex. les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine ou les antiacides).

Effet des transporteurs sur la répartition de l'alectinib

Selon les données *in vitro*, l'alectinib n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'alectinib et le M4 ne sont pas des substrats de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) ni de l'OATP (polypeptide de transport d'anions organiques) 1B1 ou B3. Par contre, le M4 est un substrat de la P-gp.

Effets de ALECENSARO sur d'autres médicaments

Substrats du CYP

Les études *in vitro* montrent que ni l'alectinib ni son principal métabolite actif (M4) n'inhibent le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6 aux concentrations cliniquement pertinentes. L'alectinib et le M4 affichent une faible inhibition du CYP3A4 dépendant du temps. *In vitro*, l'alectinib affiche un faible potentiel d'induction du CYP3A4 et du CYP2B6 aux concentrations cliniques.

Les résultats d'une étude clinique d'interactions médicamenteuses menée auprès de patients atteints de CPNPC ALK-positif ont montré que des doses multiples d'alectinib n'avaient pas d'influence sur l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration en concomitance avec des substrats du CYP3A.

Les études *in vitro* indiquent que l'alectinib est un inhibiteur du CYP2C8. L'alectinib pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C8 administrés en concomitance. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'alectinib et de substrats du CYP2C8, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance.

Substrats de la P-gp et de la BCRP

In vitro, l'alectinib et le M4 sont des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, des transporteurs d'efflux. Par conséquent, l'alectinib pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de ces transporteurs administrés en concomitance. Lorsque l'alectinib est administré avec des substrats de la P-gp ou de la BCRP ayant un indice thérapeutique étroit (p. ex. digoxine, dabigatran, méthotrexate), une surveillance appropriée est recommandée.

Médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ou prolongent l'intervalle PR

ALECENSARO entraîne une diminution de la fréquence cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'utilisation concomitante de ALECENSARO avec d'autres médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque, y compris, mais sans s'y limiter, les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, les agonistes des récepteurs alpha₂-adrénergiques, les inhibiteurs des canaux calciques autres que la dihydropyridine, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la cholinestérase et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1 phosphate devrait être évitée dans la mesure du possible. S'il est impossible de l'éviter, le patient doit faire l'objet d'une surveillance; une consultation en cardiologie pourrait être nécessaire.

9.4 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité de l'alectinib est accrue en présence d'aliments. Une étude sur l'effet des aliments menée chez des volontaires sains avec une dose unique de 600 mg d'alectinib a montré qu'un repas hypercalorique riche en gras (contenant environ 900 calories et 57 grammes de gras) a augmenté la SSC_{inf} de l'alectinib par un facteur de 2,92 et la C_{max} par un facteur de 2,7, comparativement avec l'état à jeun (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). ALECENSARO doit être pris avec des aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie recommandée et ajustement posologique).

Le pamplemousse a une activité inhibitrice sur le CYP3A4. Par conséquent, l'ingestion de pamplemousse pendant le traitement par ALECENSARO (alectinib) pourrait accroître les concentrations plasmatiques d'alectinib et réduire les concentrations plasmatiques de M4. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ALECENSARO avec du pamplemousse, du jus de pamplemousse, des produits à base d'extrait de pamplemousse, de carambole, de grenade, d'orange amère et d'autres fruits semblables qui sont connus pour inhiber le CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS](#)

[MÉDICAMENTEUSES](#), Effets d'autres médicaments sur ALECENSARO).

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis est un puissant inducteur du CYP3A4. L'administration concomitante de millepertuis avec ALECENSARO pourrait réduire les concentrations plasmatiques d'alectinib et augmenter les concentrations plasmatiques de M4. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ALECENSARO avec du millepertuis (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Effets d'autres médicaments sur ALECENSARO).

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'alectinib est un inhibiteur puissant et hautement sélectif des récepteurs de la tyrosine kinase ALK et RET (*Rearranged during Transfection*). L'alectinib a inhibé la phosphorylation de l'ALK et la signalisation en aval médiée par l'ALK, notamment STAT 3 et PI3K/AKT, et provoque la mort des cellules tumorales (apoptose).

L'alectinib a montré une activité *in vitro* et *in vivo* contre des formes mutantes de l'enzyme ALK, y compris des mutations responsables de la résistance au crizotinib. Le principal métabolite de l'alectinib (M4) a montré une puissance et une activité *in vitro* semblables.

L'alectinib n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) ni de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*), qui sont toutes deux des transporteurs d'efflux, tandis que le M4 est un substrat de la P-gp, mais pas de la BCRP. Le matériel associé à l'alectinib a traversé la barrière hémato-encéphalique chez les rats et est resté dans le tissu cérébral avec un rapport de concentration SNC-plasma de 0,9 à 1,5 24 heures après l'administration. La pénétration du SNC par le métabolite M4 n'a pas été étudiée. Dans les modèles de xénogreffe murins précliniques, l'alectinib a provoqué une régression tumorale des lignées cellulaires dirigées par l'ALK et une survie prolongée, y compris chez les modèles murins de tumeurs intracrâniennes dirigées par l'ALK.

10.2 Pharmacodynamie

ECG

Des évaluations électrocardiographiques ont été réalisées chez 137 patients recevant ALECENSARO à raison de 600 mg 2 fois par jour dans l'étude NP28673. Les constatations suivantes ont été signalées.

ALECENSARO à 600 mg 2 fois par jour était associé à des diminutions moyennes statistiquement significatives ($p < 0,05$) de la fréquence cardiaque entre le début de l'étude et les évaluations électrocardiographiques réalisées entre les semaines 2 et 16, inclusivement, l'ampleur de la diminution de la fréquence cardiaque moyenne se situant entre -10,4 et -13,7 bpm.

Des augmentations moyennes statistiquement significatives ($p < 0,05$) de l'intervalle QTcF ont été observées par rapport au début de l'étude pendant le traitement par ALECENSARO, à raison de 600 mg 2 fois par jour lors des évaluations préalables à l'administration aux semaines 2 et 3, mais pas par la suite : 5,0 msec (IC à 90 % : 3,0; 7,1) à la semaine 2 et 2,7 msec (IC à 90 % : 0,8; 4,7) à la semaine 3. Aucune augmentation statistiquement significative de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude n'a été observée aux évaluations après l'administration aux semaines 2 ou 3. Un patient de cette étude

a obtenu une valeur maximale de l'intervalle QTcF supérieure à 500 msec après le début de l'étude, et un patient a obtenu une variation maximale de l'intervalle QTcF par rapport au départ de plus de 60 msec.

ALECENSARO à raison de 600 mg 2 fois par jour était associé à des augmentations moyennes statistiquement significatives ($p < 0,05$) par rapport au départ de l'intervalle PR aux évaluations électrocardiographiques des semaines 2 à 16, inclusivement; l'ampleur de la prolongation moyenne de l'intervalle PR était de 2,7 à 8,5 msec.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alectinib et de son principal métabolite actif (M4) ont été caractérisés chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif et chez les sujets en bonne santé.

Absorption

Après une administration orale de 600 mg 2 fois par jour non à jeun chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif, l'alectinib était rapidement absorbé, atteignant un T_{max} médian après environ 4 à 6 heures (plage d'environ 0 à 10 heures).

D'après une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de 138 patients atteints de CPNPC ALK-positif inscrits à l'étude NP28673, la moyenne géométrique (coefficient de variation en pourcentage) à l'état d'équilibre de la C_{max} et de la SSC_{0-12h} pour l'alectinib était d'environ 665 ng/ml (44,3 %) et de 7 430 ng*h/ml (45,7 %), respectivement. La moyenne géométrique à l'état d'équilibre de la C_{max} et de la SSC_{0-12h} pour le M4 était d'environ 246 ng/ml (45,4 %) et de 2 810 ng*h/ml (45,9 %), respectivement.

L'état d'équilibre de l'alectinib est atteint après 7 jours d'administration continue de 600 mg 2 fois par jour et reste stable par la suite. Le rapport des moyennes géométriques de l'accumulation estimé par analyse pharmacocinétique de population pour le schéma posologique de 600 mg 2 fois par jour est de 5,6. L'analyse pharmacocinétique de population confirme l'effet proportionnel à la dose de l'alectinib sur toute la plage de dose de 300 à 900 mg non à jeun.

La biodisponibilité absolue de l'alectinib était de 36,9 % (IC à 90 % : 33,9; 40,3) non à jeun chez des sujets en bonne santé.

Après une administration orale unique de 600 mg avec un repas riche en matières grasses et hypercalorique, l'exposition a approximativement triplé par rapport à l'administration à jeun (rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] de l'alectinib : C_{max} : 2,70 [2,28; 3,20], SSC_{inf} : 2,92 [2,58, 3,29]).

Distribution

L'alectinib et son métabolite principal (M4) sont hautement liés aux protéines plasmatiques humaines (> 99 %), indépendamment de la concentration du médicament. Les rapports moyens entre les concentrations plasmatiques et sanguines humaines *in vitro* d'alectinib et de M4 sont de 2,64 et de 2,50, respectivement, aux concentrations cliniquement pertinentes.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution était de 4 016 l pour l'alectinib et de 10 093 l pour le M4, ce qui indique une distribution étendue dans les tissus.

Les concentrations d'alectinib dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de CPNPC ALK-positif correspondent approximativement aux concentrations libres d'alectinib estimées dans le plasma.

Métabolisme

Les études du métabolisme *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est le principal isoenzyme du CYP qui médie le métabolisme de l'alectinib et de son principal métabolite, le M4, et on estime qu'il contribue pour 40 à 50 % au métabolisme de l'alectinib dans les hépatocytes humains. Les résultats de l'étude de bilan de masse chez l'humain ont montré que l'alectinib et le M4 étaient les principales fractions circulantes dans le plasma, l'alectinib et le M4 constituant ensemble près de 76 % de la radioactivité totale dans le plasma. La moyenne géométrique du rapport métabolite/molécule mère à l'état d'équilibre est de 0,399.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'alectinib marqué au ^{14}C à des sujets en bonne santé, 98 % de la radioactivité était excrétée dans les selles. Au total, 84 % de la dose d'alectinib était excrétée sous forme inchangée dans les selles, et 6 % de la dose était excrétée sous forme de M4. L'excrétion de la radioactivité dans l'urine était inférieure à 0,5 % de la dose radiomarquée d'alectinib administrée.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (Cl/F) était de 81,9 l/heure pour l'alectinib et de 217 l/heure pour le M4. La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination pour l'alectinib était estimée à 32,5 heures et à 30,7 heures pour le M4.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de ALECENSARO chez les enfants.
- **Personnes âgées** : l'âge n'a pas d'effet sur l'exposition à ALECENSARO.
- **Insuffisance hépatique** : étant donné que l'élimination de l'alectinib s'effectue principalement par métabolisme hépatique, une atteinte hépatique peut augmenter la concentration plasmatique d'alectinib ou de son métabolite actif principal, le M4. D'après une analyse pharmacocinétique de population, les expositions à l'alectinib et au M4 étaient semblables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale initiale inférieure ou égale à la LSN et taux d'AST initial supérieur à la LSN ou bilirubine totale initiale supérieure à 1,0 à 1,5 fois la LSN et tout taux d'AST initial) et ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale inférieure ou égale à la LSN et taux d'AST inférieur ou égal à la LSN).

Après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib à des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), une augmentation modeste de l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 a été notée, comparativement aux observations chez des témoins appariés en bonne santé (rapport des moyennes géométriques [intervalle de confiance à 90 %] pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et les sujets en bonne santé : C_{\max} : 1,16 [0,786, 1,72], SSC_{inf} : 1,36 [0,947, 1,96]).

L'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib à des sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) a entraîné une augmentation accrue de l'exposition combinée à l'alectinib et au M4, comparativement aux observations chez des témoins appariés en bonne santé (rapport des moyennes géométriques [intervalle de confiance à 90 %] pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave et les sujets en bonne santé : C_{\max} : 0,981 [0,517, 1,86], SSC_{inf} : 1,76 [0,984, 3,15]).

Aucun ajustement de la dose de ALECENSARO n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée sous-jacente. Les patients atteints d'insuffisance

hépatique grave sous-jacente doivent recevoir une dose de 450 mg par voie orale 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 900 mg).

- **Insuffisance rénale** : des quantités négligeables d'alectinib et du métabolite actif principal (M4) sont excrétées sous forme inchangée dans l'urine (< 0,2 % de la dose). D'après une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de 104 patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} de 60 à moins de 90 ml/min), 21 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} de 30 à moins de 60 ml/min) et 141 patients ayant une fonction rénale normale (Cl_{Cr} supérieure ou égale à 90 ml/min), les expositions à l'alectinib et au M4 étaient semblables chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée, et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Aucune étude pharmacocinétique rigoureuse n'a été menée, et aucune donnée pharmacocinétique de population n'a été recueillie chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C.

Conserver dans son emballage d'origine afin de protéger le médicament de la lumière et de l'humidité.

Garder le produit à un endroit sécuritaire, hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de collecte » s'il en existe dans votre région.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

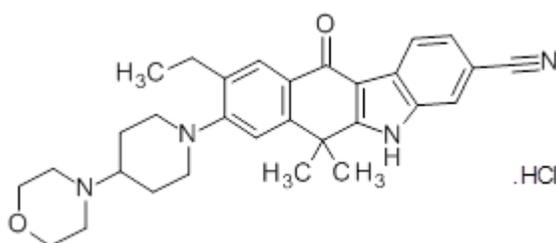
Dénomination commune : chlorhydrate d'alectinib

Nom chimique : chlorhydrate de 9-éthyl-6, 6-diméthyl-8-[4-(morpholine-4-yl)pipéridine-1-yl]-11-oxo-6, 11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₀H₃₄N₄O₂ • HCl

482,62 g/mol (base libre), 519,08 g/mol (chlorhydrate)

Formule développée : chlorhydrate d'alectinib



Propriétés physicochimiques : le chlorhydrate d'alectinib est une poudre blanche à jaune ou blanche avec des particules ayant un pKa de 7,05 (base)

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif localement avancé ou métastatique

Patients traités antérieurement par le crizotinib

L'innocuité et l'efficacité de ALECENSARO chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif ayant déjà reçu du crizotinib ont été étudiées dans le cadre de 2 études cliniques de phase I/II (études NP28761 et NP28673).

L'étude NP28761 était une étude de phase I/II multicentrique, comptant un seul groupe, menée auprès de patients atteints de CPNPC ALK-positif au stade avancé dont la maladie avait progressé au cours du traitement par le crizotinib. En plus du crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement chimiothérapeutique antérieur. Un total de 87 patients ont participé à la portion de phase II de l'étude et ont reçu ALECENSARO par voie orale à la dose recommandée de 600 mg, 2 fois par jour.

L'étude NP28673 était une étude de phase I/II multicentrique et internationale, comptant un seul groupe, menée auprès de patients atteints de CPNPC ALK-positif au stade avancé dont la maladie avait progressé au cours du traitement par le crizotinib. En plus du crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement chimiothérapeutique antérieur. En tout, 138 patients ont participé à la portion de phase II de l'étude et ont reçu ALECENSARO par voie orale à la dose recommandée de 600 mg, 2 fois par jour.

Les critères d'admissibilité au départ étaient semblables dans les deux études et comprenaient des paramètres de laboratoire adéquats pour les fonctions hématologique, hépatique, rénale et cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En outre, les patients devaient avoir guéri de toxicités attribuables aux traitements antérieurs (diminution au grade 2 ou moins selon la version 4.0 des critères NCI-CTCAE pour l'étude NP28673, et au grade 1 ou moins pour l'étude NP28761).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients ayant reçu 600 mg 2 fois par jour dans les études de phase I/II sont présentées au tableau 9.

Tableau 9 Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients atteints de CPNPC ALK-positif traités par ALECENSARO (600 mg 2 fois par jour) dans les études NP28761 et NP28673

Caractéristiques	Étude NP28761 N = 87	Étude NP28673 N = 138
Sexe, n (%)		
Homme	39 (45)	61 (44)
Femme	48 (55)	77 (56)
Âge (ans)		
Médiane (intervalle)	54 (29–79)	52 (22–79)
Race, n (%)		
Blanche	73 (84)	93 (67)
Asiatique	7 (8)	36 (26)
Autre	7 (8)	9 (7)
Tabagisme, n (%)		
Patient n'ayant jamais fumé	54 (62)	96 (70)
Ancien fumeur	33 (38)	39 (28)
Fumeur actuel	0 (0)	3 (2)
IF ECOG au départ, n (%)		
0	30 (35)	44 (32)
1	48 (55)	81 (59)
2	9 (10)	13 (9)
Stade de la maladie, n (%)		
Localement avancé	1 (1)	2 (1)
Métastatique	86 (99)	136 (99)
Classification histologique, n (%)		
Adénocarcinome	82 (94)	133 (96)
Autre	5 (6)	5 (4)
Chimiothérapie antérieure, n (%)		
Oui	64 (74)	110 (80)
Non	23 (26)	28 (20)
Siège des métastases, n (%)		
Poumon ^a	73 (84)	119 (86)
SNC ^b (lésions mesurables ou non)	52 (60)	84 (61)
SNC ^c (lésions mesurables)	16 (18)	35 (25)
Ganglions lymphatiques	37 (43)	53 (38)
Os ^d	31 (36)	70 (51)
Foie	30 (34)	42 (30)
Glande surrénale	9 (10)	11 (8)
Autre	32 (37)	38 (28)

^a Comprend la plèvre et l'épanchement pleural; ^b Lésions du SNC mesurables ou non d'après l'évaluation du SNC selon les critères RECIST par le CEI; ^c Lésions du SNC mesurables d'après l'évaluation du SNC selon les critères RECIST par le CEI; ^d Comprend la moelle osseuse.
CEI = comité d'examen indépendant

Résultats liés à l'efficacité de l'étude NP28761

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de ALECENSARO était le taux de réponse objective (TRO) évalué par le comité d'examen indépendant (CEI) central à partir des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés au tableau 10.

Tableau 10 Résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude NP28761

	ALECENSARO à 600 mg 2 fois par jour N = 87
Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité	
TRO (CEI) dans la population évaluable pour la réponse Répondants N (%) [IC à 95 %] ^b	N = 67 ^a 35 (52,2 %) [39,7 %; 64,6 %]
Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité	
DDR (CEI) Nombre de patients présentant une manifestation N (%) Médiane (mois) [IC à 95 %]	N = 35 20 (57,1 %) 14,9 [6,9 %; NE]

CEI = comité d'examen indépendant; DDR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; TRO = taux de réponse objective

La durée médiane du suivi a été de 93,0 semaines (plage de 0,4 à 244,1).

^a 20 patients n'avaient pas une maladie mesurable au départ selon le CEI et n'ont donc pas été inclus dans la population évaluable pour la réponse par le CEI.

^b Hypothèse nulle : le TRO était égal à 35 % p/r à l'hypothèse alternative selon laquelle le TRO n'était pas égal à 35 % (limite inférieure de l'IC > 35 %), à un seuil alpha bilatéral de 5 %.

Résultats sur l'efficacité de l'étude NP28673

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de ALECENSARO était le TRO évalué par le CEI central au moyen des critères RECIST 1.1 dans la population globale (avec ou sans exposition antérieure à des traitements chimiothérapeutiques cytotoxiques). Le critère co-principal d'évaluation était le TRO évalué par le CEI central selon les critères RECIST 1.1 chez les patients ayant déjà été exposés à des traitements chimiothérapeutiques cytotoxiques. Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés au tableau 11.

Tableau 11 Résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude NP28673

	ALECENSARO à 600 mg 2 fois par jour N = 138
Principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité	
TRO (CEI) dans la population évaluable pour la réponse	N = 122 ^a
Répondants N (%)	62 (50,8 %)
[IC à 95 %] ^b	[41,6 %; 60,0 %]
TRO (CEI) chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie	N = 96
Répondants N (%)	43 (44,8 %)
[IC à 95 %]	[34,6 %; 55,3 %]
Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité	
DDR (CEI)	N = 62
Nombre de patients présentant une manifestation N (%)	36 (58,1 %)
Médiane (mois)	15,2
[IC à 95 %]	[11,2; 24,9]

CEI = comité d'examen indépendant; DDR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; TRO = taux de réponse objective
La durée médiane du suivi a été de 105,50 semaines (plage de 2,4 à 213,1).

^a 16 patients n'avaient pas une maladie mesurable au départ selon le CEI et n'ont pas été inclus dans la population évaluable pour la réponse par le CEI.

^b Teste l'hypothèse nulle selon laquelle le TRO était égal à 35 % p/r à l'hypothèse alternative selon laquelle le TRO n'était pas égal à 35 % (limite inférieure de l'IC > 35 %), à un seuil alpha bilatéral de 5 %.

Résultats combinés des études NP28673 et NP28761 sur l'efficacité sur le SNC

Un résumé de l'analyse combinée des critères d'évaluation du système nerveux central (SNC) d'après les critères RECIST (CEI) effectuée à partir des données des patients ayant des lésions du SNC mesurables au départ (N = 50) ayant participé à la phase II des études NP28761 et NP28673 est présenté dans le tableau ci-dessous.

Sur ces 50 patients, 34 (68 %) avaient reçu auparavant une radiothérapie du cerveau (25 plus de 6 mois avant de commencer ALECENSARO, 8 entre 4 semaines et 6 mois avant de commencer ALECENSARO et 1 dans les 4 semaines avant de commencer ALECENSARO).

Les patients ayant des métastases du SNC ou une maladie leptoméningée au départ pouvaient être inscrits à l'étude si tout traitement antérieur du SNC (radiothérapie et corticostéroïdes) avait été arrêté au moins 2 semaines avant l'instauration de ALECENSARO, et que tous les symptômes cliniques de la maladie du SNC étaient stables depuis au moins 2 semaines avant l'instauration de ALECENSARO.

Tableau 12 Résumé de l'analyse combinée des études NP28761 et NP28673 pour les critères d'évaluation du SNC

Paramètres du SNC (études NP28761 et NP28673)	ALECENSARO à 600 mg, 2 fois par jour
Patients ayant des lésions du SNC mesurables au départ	N = 50
TRO SNC (CEI)	
Répondants (%)	32 (64,0 %)
[IC à 95 %]	[49,2 %; 77,1 %]
Réponse complète	11 (22,0 %)
Réponse partielle	21 (42,0 %)
DDR SNC (CEI)	
Nombre de patients ayant subi une manifestation (%)	18 (56,3 %)
Médiane (mois)	11,1
[IC à 95 %]	[7,6 %; NE]

CEI = comité d'examen indépendant; DDR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; TRO = taux de réponse objective

La durée médiane du suivi a été de 14 mois.

Chez 136 patients ayant participé aux études de phase I/II NP28761 et NP28673 qui avaient des lésions du SNC mesurables ou non au départ, le taux de réponse complète du SNC était de 29 %. Une réponse partielle du SNC ne peut pas être établie dans des lésions non mesurables du SNC selon les critères RECIST.

Patients n'ayant jamais été traités

L'innocuité et l'efficacité de ALECENSARO ont été étudiées dans le cadre d'une étude clinique mondiale ouverte de phase III, avec répartition aléatoire (BO28984) menée auprès de patients atteints d'un CPNPC ALK-positif n'ayant jamais été traités. Avant la répartition aléatoire, un test d'immunohistochimie (IHC) de Ventana anti-ALK (D5F3) devait être effectué dans un laboratoire central sur les échantillons tissulaires de tous les patients afin de vérifier la positivité de l'expression de la protéine ALK.

Un total de 303 patients ont participé à l'essai de phase III : 151 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le crizotinib à la dose recommandée de 250 mg par voie orale 2 fois par jour, et 152 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir ALECENSARO par voie orale à la dose recommandée de 600 mg 2 fois par jour.

L'indice fonctionnel ECOG (0/1 vs 2), l'origine ethnique (asiatique vs non asiatique) et la présence de métastases au SNC au début de l'étude (oui vs non) étaient des facteurs de stratification pour la répartition aléatoire.

Le principal critère d'évaluation de l'essai visait à démontrer la supériorité de ALECENSARO par rapport au crizotinib d'après la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation de l'investigateur au moyen des critères RECIST (version 1.1). Les critères d'évaluation secondaires visant à démontrer l'efficacité de ALECENSARO étaient la SSP selon l'évaluation par le comité d'examen indépendant (CEI) central, le délai avant la progression dans le SNC selon l'évaluation par le CEI, la durée de la réponse (DDR), le taux de réponse objective (TRO), le TRO-SNC selon l'évaluation du CEI, et la DDR-SNC selon l'évaluation du

CEI. À la date limite de collecte de données, les résultats pour le critère d'évaluation secondaire de la survie globale (SG) n'étaient pas complets.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients recevant ALECENSARO à 600 mg 2 fois par jour et le crizotinib à 250 mg 2 fois par jour dans l'étude de phase III sont présentées au tableau 13.

Tableau 13 Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients ALK-positifs traités par ALECENSARO (600 mg 2 fois par jour) et le crizotinib (250 mg 2 fois par jour) dans l'étude BO28984

Caractéristiques	ALECENSARO N = 152	Crizotinib N = 151
Sexe, n (%)		
Hommes	68 (45)	64 (42)
Femmes	84 (55)	87 (58)
Âge (années)		
Médiane (plage)	58 (25–88)	54 (18–91)
Race, n (%)		
Caucasienne	76 (50)	75 (50)
Asiatique	69 (45)	69 (46)
Autre	7 (5)	7 (5)
Tabagisme, n (%)		
Fumeur actuel	12 (8)	5 (3)
Non-fumeur	92 (61)	98 (65)
Ancien fumeur	48 (32)	48 (32)
Indice fonctionnel ECOG au départ, n (%)		
0 ou 1	142 (93)	141 (93)
2	10 (7)	10 (7)
Stade de la maladie, n (%)		
Localement avancée (IIIB)	4 (3)	6 (4)
Métastatique (IV)	148 (97)	145 (96)
Classification histologique, n (%)		
Adénocarcinome	136 (90)	142 (94)
Autre	16 (11)	9 (6)
Radiothérapie du cerveau antérieure, n (%)		
Oui	26 (17)	21 (14)
Non	126 (83)	130 (86)
Métastases du SNC au départ, n (%)		
Oui	60 (40)	57 (38)
Non	92 (61)	94 (62)

L'essai a atteint son principal critère d'évaluation lors de l'analyse primaire. Les données sur l'efficacité sont résumées au tableau 14; les courbes de Kaplan-Meier sur la SSP évaluée par l'investigateur et le CEI sont présentées aux figures 1 et 2. La durée médiane du suivi était de 18,6 mois (min.-max. : 0,5–29,0) dans le groupe ALECENSARO et de 17,6 mois (min.-max. : 0,3–27,0) dans le groupe crizotinib.

Tableau 14 Résumé des résultats sur l'efficacité de l'étude de phase III BO28984

Paramètres	<u>Crizotinib</u> N = 151	<u>ALECENSARO</u> N = 152
Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité		
SSP (inv.) Nombre de patients ayant subi une manifestation, n (%)	102 (68 %)	62 (41 %)
Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,1 [9,1; 13,1]	NE [17,7; NE]
RRI [IC à 95 %] Valeur de <i>p</i> stratifiée au test de Mantel-Haenszel	0,47 [0,34; 0,65] <i>p</i> < 0,0001	
Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité		
SSP (CEI) Nombre de patients ayant subi une manifestation, n (%)	92 (61 %)	63 (41 %)
Médiane (mois) [IC à 95 %]	10,4 [7,7; 14,6]	25,7 [19,9; NE]
RRI [IC à 95 %] Valeur de <i>p</i> stratifiée au test de Mantel-Haenszel	0,50 [0,36; 0,70] <i>p</i> < 0,0001	
Délai avant la progression dans le SNC (CEI) (sans PM globale antérieure*) Nombre de patients ayant subi une manifestation, n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
RRI spécifique à une cause [IC à 95 %] Valeur de <i>p</i> stratifiée au test de Mantel-Haenszel	0,16 [0,10; 0,28] <i>p</i> < 0,0001	
TRO (inv.)**, *** Répondants, n (%) [IC à 95 %]	114 (75,5 %) [67,8; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0; 88,5]
Durée de la réponse (inv.) Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,1 [7,9; 13,0]	NE [NE; NE]
TRO-SNC chez les patients présentant des métastases au SNC mesurables au départ (CEI) Répondants-SNC, n (%) [IC à 95 %]	N = 22 11 (50,0 %) [28,2; 71,8]	N = 21 17 (81,0 %) [58,1; 94,6]
RC-SNC, n (%)	1 (5 %)	8 (38 %)
DR-SNC, médiane (mois) [IC à 95 %]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8; NE]
TRO-SNC chez les patients présentant des métastases au SNC mesurables et non mesurables au départ (CEI) Répondants-SNC, n (%) [IC à 95 %]	N = 58 15 (25,9 %) [15,3; 39,0]	N = 64 38 (59,4 %) [46,4; 71,5]

Paramètres	<u>Crizotinib</u> N = 151	<u>ALECENSARO</u> N = 152
RC-SNC, n (%)	5 (9 %)	29 (45 %)
DDR-SNC, médiane (mois) [IC à 95 %]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

* Analyse des risques concurrentiels de progression au niveau du SNC, de progression globale et de mortalité en tant que manifestations concurrentielles.

** La différence quant au TRO entre les groupes n'était pas significative sur le plan statistique ($p < 0,0936$).

*** Deux patients du groupe crizotinib et 6 patients du groupe alectinib ont obtenu une RC.

CEI = évaluation par le comité d'examen indépendant; DDR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; inv. = évaluation par l'investigateur; NE = non estimable; PM = progression de la maladie; RC = réponse complète; RRI = rapport des risques instantanés; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective

L'ampleur du bienfait sur la SSP chez les patients présentant des métastases au SNC au départ (RRI = 0,40; IC à 95 % : 0,25; 0,64) et chez les patients ne présentant pas de métastases au SNC au départ (RRI = 0,51; IC à 95 % : 0,33; 0,80), évalué grâce à une analyse de sous-groupes, suggère un bienfait supérieur avec ALECENSARO par rapport au crizotinib, dans les deux sous-groupes.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur lors de l'étude BO28984

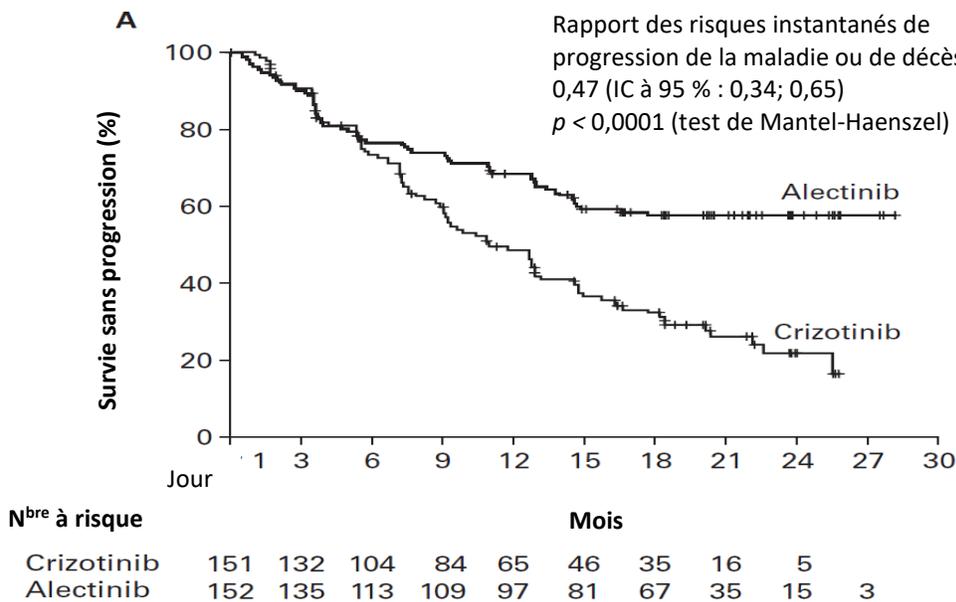
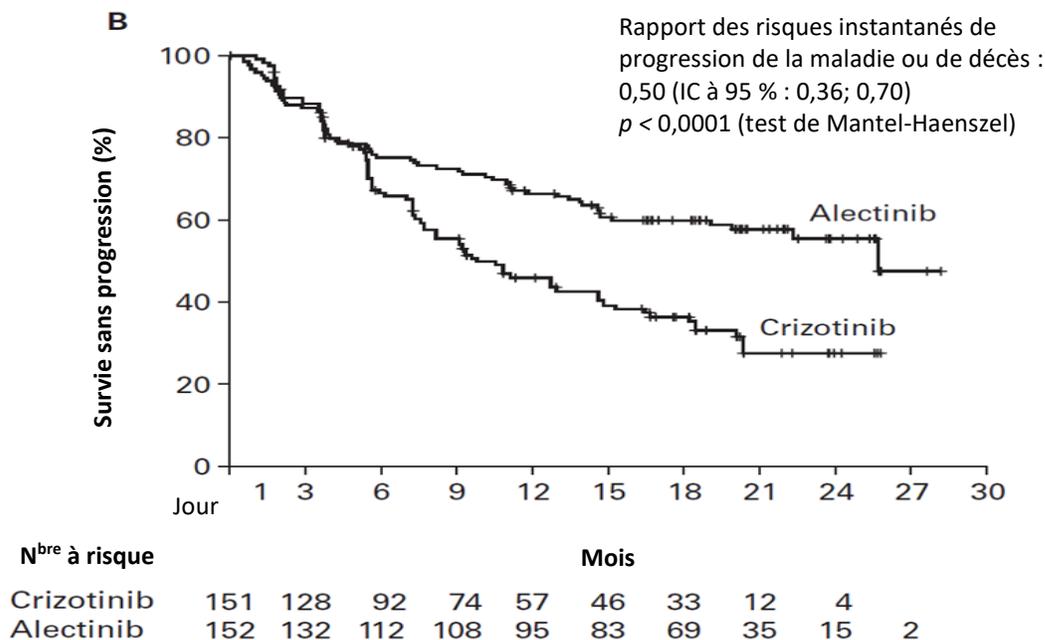


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par le comité d'examen indépendant central lors de l'étude BO28984



Traitement adjuvant après une résection d'un CPNPC ALK-positif

L'efficacité de ALECENSARO comme traitement adjuvant après une résection tumorale complète chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif a été établie dans le cadre d'une étude clinique mondiale ouverte de phase III à répartition aléatoire (BO40336; ALINA). Les patients admissibles devaient être atteints d'un CPNPC ALK-positif de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) à IIIA résécable d'après la 7^e édition du système de stadification de l'Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC). Le statut ALK-positif était déterminé par un laboratoire local au moyen d'un test ayant reçu l'approbation de la Food and Drug Administration ou le marquage CE, ou par un laboratoire central au moyen du test d'immunohistochimie Ventana ALK (D5F3).

Les patients ont été répartis au hasard (rapport 1:1) pour recevoir ALECENSARO à 600 mg, deux fois par jour, ou une chimiothérapie à base de platine après avoir subi une résection tumorale. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la race (asiatique et non asiatique) et le stade de la maladie (IB, II et IIIA). ALECENSARO a été administré pendant une période totale de 2 ans, ou jusqu'à une récurrence de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable. La chimiothérapie à base de platine a été administrée par voie intraveineuse pendant 4 cycles, d'une durée de 21 jours chacun, selon l'un des schémas suivants :

- cisplatine à 75 mg/m² le jour 1 plus vinorelbine à 25 mg/m² les jours 1 et 8;
- cisplatine à 75 mg/m² le jour 1 plus gemcitabine à 1 250 mg/m² les jours 1 et 8;
- cisplatine à 75 mg/m² le jour 1 plus pemetrexed à 500 mg/m² le jour 1.

En cas d'intolérance à un schéma à base de cisplatine, le carboplatine était utilisé au lieu du cisplatine dans les associations ci-dessus, à une surface sous la courbe de la concentration plasmatique de carboplatine libre en fonction du temps (SSC) de 5 mg/ml/min ou de 6 mg/ml/min.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur dans l'analyse, réalisée de façon hiérarchique, de la population atteinte d'un CPNPC de stade II à IIIA, puis de la population atteinte d'un CPNPC de stade IB à IIIA (population en intention de traiter [ITT]). La SSM était définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la survenue de n'importe lequel des événements suivants : première récurrence documentée de la maladie, nouveau CPNPC primitif ou décès (toutes causes confondues), selon la première éventualité. Le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était la survie globale (SG).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients recevant ALECENSARO à 600 mg deux fois par jour ou 4 cycles de chimiothérapie à base de platine au cours de l'étude pivot de phase III sont présentées au tableau 15.

Tableau 15 Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif (population en ITT) ayant reçu un traitement adjuvant par ALECENSARO (600 mg deux fois par jour) ou une chimiothérapie à base de platine (4 cycles) dans le cadre de l'étude BO40336 (ALINA)

Caractéristique	ALECENSARO (N = 130)	Chimiothérapie (N = 127)
Âge médian	54	57
< 65 ans, n (%)	103 (79)	93 (73)
≥ 65 ans, n (%)	27 (21)	34 (27)
Sexe, n (%)		
Masculin	55 (42)	68 (54)
Féminin	75 (58)	59 (47)
Race, n (%)		
Blanche	55 (42)	52 (41)
Asiatique	72 (55)	71 (56)
Noire ou afro-américaine	1 (0,8)	0
Inconnue	2 (1,5)	4 (3)
IF ECOG au départ, n (%)		
0	72 (55)	65 (51)
1	58 (45)	62 (49)
Stade de la maladie, n (%)		
Stade IB	14 (11)	12 (9)
Stade II	47 (36)	45 (35)
Stade IIIA	69 (53)	70 (55)
Histologie, n (%)		
Épidermoïde	6 (5)	3 (2)
Non épidermoïde	124 (95)	124 (98)
Tabagisme, n (%)		
Patient n'ayant jamais fumé	84 (65)	70 (55)
Fumeur actuel	5 (4)	3 (2)
Ancien fumeur	41 (32)	54 (43)

Au total, 257 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir ALECENSARO (N = 130) ou une chimiothérapie (N = 127). Leur âge médian était de 56 ans (plage de 26 à 87); 24 % avaient ≥ 65 ans, 52 % étaient de sexe féminin, 56 % étaient d'origine asiatique, 60 % n'avaient jamais fumé, 53 %

avaient un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (IF ECOG) de 0, 10 % avaient une maladie de stade IB, 36 %, une maladie de stade II et 54 %, une maladie de stade IIIA.

ALINA a démontré qu'il y avait eu une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSM chez les patients traités par ALECENSARO comparativement aux patients traités par une chimiothérapie dans les populations atteintes d'une maladie de stade II à IIIA et de stade IB à IIIA (en ITT). Au moment de l'analyse de la SSM, les données sur la SG n'étaient pas arrivées à maturité; le taux de décès était de 2,3 % dans la population en ITT. La durée médiane du suivi de la survie était de 27,8 mois dans le groupe ALECENSARO et de 28,4 mois dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats relatifs à l'efficacité d'après la SSM sont résumés au tableau 16 et à la figure 3.

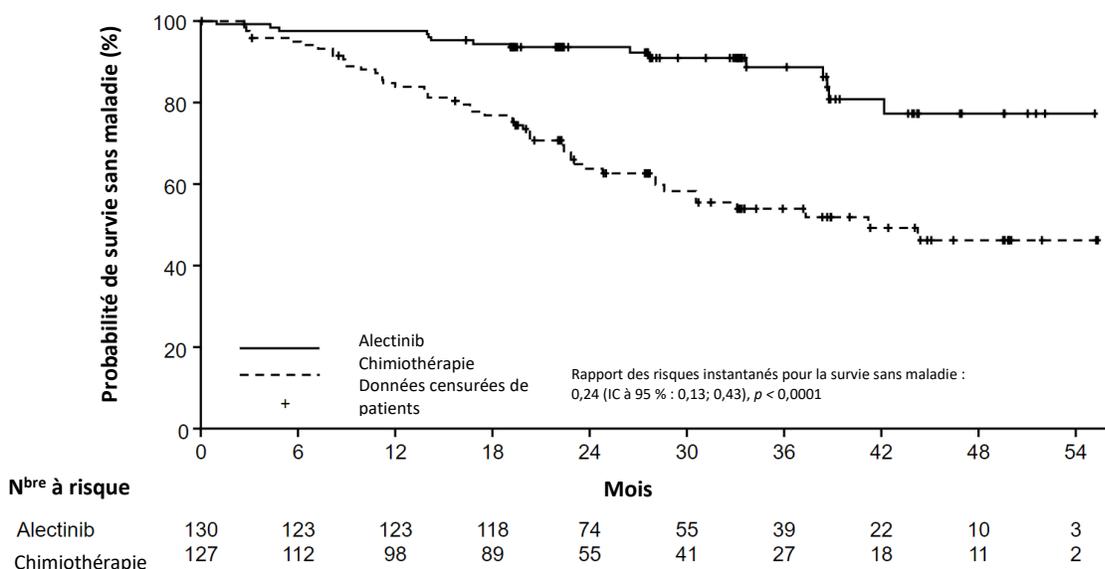
Tableau 16 Résultats relatifs à la SSM évalués par l'investigateur lors de l'étude BO40336 (ALINA)

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	Population atteinte d'un CPNPC de stade II à IIIA		Population atteinte d'un CPNPC de stade IB à IIIA (population en ITT)	
	ALECENSARO N = 116	Chimiothérapie N = 115	ALECENSARO N = 130	Chimiothérapie N = 127
Nombre d'événements de SSM (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
SSM médiane, mois (IC à 95 %)	NE (NE; NE)	44,4 (27,8; NE)	NE (NE; NE)	41,3 (28,5; NE)
RRI stratifié (IC à 95 %)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
Valeur de p (test de Mantel-Haenszel)*	< 0,0001		< 0,0001	
Taux de survie sans événement à 2 ans, % (IC à 95 %)	93,8 (89,4; 98,3)	63,0 (53,3; 72,7)	93,6 (89,4; 97,9)	63,7 (54,6; 72,9)
Taux de survie sans événement à 3 ans, % (IC à 95 %)	88,3 (80,8; 95,8)	53,3 (42,3; 64,2)	88,7 (81,8; 95,6)	54,0 (43,7; 64,2)

* Stratification selon la race pour le stade II à IIIA, stratification selon la race et le stade pour le stade IB à IIIA

IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; NE = non estimable; RRI = rapport des risques instantanés; SSM = survie sans maladie

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie chez les patients atteints d'un CPNPC de stade IB à IIIA (population en ITT)



Une analyse exploratoire du ou des sièges de la rechute a révélé qu'au moment de la réapparition de la maladie, une atteinte cérébrale était présente chez 4 patients (3,1 %) dans le groupe ALECENSARO et 14 patients (11,0 %) dans le groupe chimiothérapie de la population en ITT.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Pharmacocinétique

Distribution

L'alectinib affichait une bonne pénétration dans divers tissus dans les études autoradiographiques quantitatives du corps entier chez les rats. Les organes ayant la distribution la plus élevée étaient les glandes de Harder, les glandes surrénales, les poumons, le tissu adipeux brun et le foie, avec des rapports de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique (T/P) au t_{max} de 345, 179, 62,1, 51,8 et 42,0, respectivement. Les rapports T/P moyens dans les tissus du SNC (cerveau, cervelet et moelle épinière) étaient de 0,77 (plage de 0,59 à 0,94) et de 1,38 (plage de 1,06 à 1,54) 8 et 24 heures après l'administration, respectivement, ce qui indique la pénétration de l'alectinib dans le SNC. La radioactivité tissulaire disparaissait avec le temps, suivant une évolution généralement comparable à celle de la radioactivité plasmatique.

Pharmacodynamie

Pharmacologie secondaire

L'alectinib a inhibé les courants potassiques du gène hERG (*human ether-a-go-go related gene*) avec une CI_{50} de 0,45 μ M (217 ng/ml). L'alectinib a aussi bloqué le courant des canaux de Ca^{2+} de type L

(Cl₅₀ : 222 ng/ml), indiquant que l'alectinib est un antagoniste des canaux calciques.

Cancérogénicité : aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée sur ALECENSARO.

Génotoxicité : l'alectinib n'était pas mutagène *in vitro* au test bactérien de mutation inversée (Ames), mais il a entraîné une légère augmentation dans les aberrations numériques (polyploïdie) au dosage cytogénétique *in vitro* sur des cellules pulmonaires de hamster chinois (CHL, *Chinese Hamster Lung*) avec activation métabolique, et des micronoyaux dans une cellule TK6 lymphoblastoïde humaine au test *in vitro* du micronoyau sur la moelle osseuse de rats. Le mécanisme d'induction du micronoyau était une ségrégation chromosomique anormale (aneugénicité), et non une clastogénicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez les animaux pour évaluer l'effet de ALECENSARO sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé dans les études de toxicité générale menées sur des rats et des singes à des expositions systémiques à l'alectinib supérieures ou égales à 2,6 et à 0,5 fois, respectivement, l'exposition humaine mesurée par SSC à la dose recommandée de 600 mg 2 fois par jour.

Des études de développement embryo-fœtal ont été menées auprès de lapines et de rates gravides. Chez les lapines, une dose maternelle d'alectinib équivalente à 2,9 fois la dose recommandée chez l'humain de 600 mg 2 fois par jour (basée sur l'exposition systémique [SSC]) a causé une toxicité maternelle, un avortement, une mort fœtale, des poids corporels fœtaux inférieurs et des variations des côtes chez les fœtus. Chez les rats, une dose maternelle d'alectinib équivalente à 2,7 fois la dose recommandée chez l'humain a donné lieu à une toxicité maternelle, des fœtus de petite taille, un retard d'ossification et des anomalies fœtales. Il s'est produit une perte totale de la portée chez des rates à une dose équivalente à 4,5 fois la dose recommandée chez l'humain.

Toxicologie particulière

Toxicité de doses répétées

Les organes cibles chez le rat et le singe aux expositions cliniquement pertinentes dans les études de toxicité de doses répétées comprenaient, mais sans s'y limiter, le système érythroïde, le tractus gastro-intestinal et le système hépatobiliaire.

Une morphologie érythrocytaire anormale a été observée à des expositions supérieures ou égales à 10-60 % de l'exposition humaine (SSC) à la dose humaine recommandée. L'extension de la zone proliférative dans la muqueuse GI dans les deux espèces a été observée à des expositions supérieures ou égales à 20-120 % de l'exposition humaine (SSC) à la dose recommandée. Des augmentations de la phosphatase alcaline (ALP) hépatique et de la bilirubine directe ainsi qu'une vacuolation/dégénérescence/nécrose de l'épithélium du conduit biliaire et un accroissement/nécrose focale des hépatocytes ont été observées chez les rats ou les singes à des expositions supérieures ou égales à 20-30 % de l'exposition humaine (SSC) à la dose recommandée.

Un effet légèrement hypotenseur a été observé chez les singes aux expositions cliniquement pertinentes.

Phototoxicité

L'alectinib absorbe les rayons UV entre 200 et 400 nm et a affiché un potentiel phototoxique au cours d'un test de phototoxicité *in vitro* mené sur des fibroblastes murins en culture après une irradiation aux rayons UVA.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ALECENSARO®

gélules d'alectinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **ALECENSARO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ALECENSARO** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

ALECENSARO doit être prescrit et utilisé uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration de médicaments utilisés pour traiter le cancer.

ALECENSARO peut avoir des effets secondaires graves, comme :

- une déchirure de l'estomac ou de l'intestin (perforation gastro-intestinale) pouvant être mortelle
- des troubles du foie
- des troubles pulmonaires
- un ralentissement du rythme cardiaque

ALECENSARO n'a pas été étudié chez des patients ayant de graves troubles rénaux.

Pourquoi utilise-t-on ALECENSARO?

ALECENSARO est utilisé :

- pour traiter les patients adultes atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif (exprimant la kinase du lymphome anaplasique) localement avancé (qui est inopérable ou qui ne peut pas être guéri par la chimiothérapie ou la radiothérapie) ou métastatique (qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme) dont l'état s'est aggravé malgré un traitement par le crizotinib ou qui ne tolèrent pas le crizotinib;
- comme traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif localement avancé ou métastatique;
- comme traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif une fois que la tumeur a été retirée par chirurgie.

Comment ALECENSARO agit-il?

ALECENSARO appartient à un groupe de médicaments antitumoraux qui freinent la formation de nouvelles cellules tumorales si le cancer est causé par un gène défectueux, appelé kinase du lymphome anaplasique (ALK). ALECENSARO peut donc ralentir la croissance et la dissémination du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Quels sont les ingrédients de ALECENSARO?

Ingrédient médicamenteux : alectinib (sous forme de chlorhydrate d'alectinib)

Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : amidon de maïs, carboxyméthylcellulose calcique, carraghénine, cire de carnauba, chlorure de potassium, dioxyde de titane, encre d'imprimerie en quantité infime, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

ALECENSARO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Gélules contenant 150 mg d'alectinib sous forme de chlorhydrate d'alectinib (de couleur blanche, portant les inscriptions « ALE » et « 150 mg » gravées à l'encre noire sur le capuchon et le corps respectivement)

N'utilisez pas ALECENSARO dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'alectinib ou à tout autre ingrédient de ALECENSARO.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir ALECENSARO, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous présentez une intolérance au lactose, car ALECENSARO contient du lactose;
- vous avez moins de 18 ans. Les effets de ALECENSARO chez les personnes de moins de 18 ans ne sont pas connus;
- vous avez 65 ans ou plus. Le risque d'effets secondaires pourrait être plus grand;
- vous prenez des médicaments pour abaisser votre pression sanguine ou pour contrôler votre rythme cardiaque;
- vous avez des troubles graves du foie. Le cas échéant, votre dose initiale de ALECENSARO pourrait devoir être réduite;
- vous avez déjà eu des battements cardiaques très lents ou des évanouissements;
- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme des battements cardiaques irréguliers, une maladie du cœur ou de l'insuffisance cardiaque;
- vous avez déjà eu des troubles de l'intestin, comme une inflammation intestinale (diverticulite), une déchirure de l'estomac ou de l'intestin ou un cancer qui s'est propagé à votre intestin;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Vous ne devez pas être enceinte pendant que vous prenez ALECENSARO, car il peut faire du tort à l'enfant à naître;
 - Les femmes qui prennent ALECENSARO doivent utiliser des moyens de contraception efficaces durant le traitement et pendant au moins les 5 semaines suivant la fin du traitement.
 - Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
 - Si vous concevez pendant que vous prenez ALECENSARO, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- vous êtes un patient dont la partenaire peut concevoir;
 - Les hommes qui prennent ALECENSARO doivent utiliser des moyens de contraception efficaces durant le traitement et pendant au moins les trois mois suivant la fin du traitement.
 - Si votre partenaire conçoit pendant que vous prenez ALECENSARO, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter votre enfant pendant que vous prenez ce médicament. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ALECENSARO.

Autres mises en garde

Déchirure de l'estomac ou de l'intestin pouvant être mortelle

ALECENSARO peut causer une déchirure (perforation) dans votre estomac ou votre intestin. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous avez une douleur intense à l'estomac ou à l'abdomen, de la fièvre, des frissons ou observez des changements dans vos habitudes intestinales.

Troubles graves du foie

ALECENSARO peut causer des lésions hépatiques. Votre professionnel de la santé demandera des analyses de sang avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de votre traitement, et moins souvent par la suite. Informez-le immédiatement si vous remarquez que votre peau ou le blanc de vos yeux devient jaunâtre, si vous avez une douleur au côté droit de l'estomac, si votre urine devient foncée, si la peau vous démange, si vous vous sentez fatigué, si vous avez moins d'appétit que d'habitude, si vous avez des nausées ou des vomissements ou si vous saignez ou avez des bleus plus facilement.

Troubles pulmonaires graves

ALECENSARO peut causer une inflammation pulmonaire grave, qui peut être mortelle, pendant votre traitement. Les signes peuvent ressembler à ceux de votre cancer. Consultez un médecin immédiatement si vos symptômes pulmonaires s'aggravent ou si vous avez de nouveaux symptômes, par exemple, de la difficulté à respirer, de l'essoufflement, une toux (avec ou sans mucosités) ou de la fièvre.

Ralentissement du rythme cardiaque

ALECENSARO peut causer des battements cardiaques très lents. Votre professionnel de la santé vérifiera votre rythme cardiaque et votre pression sanguine pendant le traitement par ALECENSARO. Si vous avez des étourdissements, une sensation d'évanouissement ou des battements cardiaques irréguliers, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Troubles musculaires graves

ALECENSARO cause souvent des troubles musculaires, parfois graves. Votre professionnel de la santé demandera des analyses de sang au moins toutes les 2 semaines pendant le premier mois de votre traitement par ALECENSARO et au besoin par la suite. Informez-le immédiatement si vos symptômes musculaires s'aggravent ou si vous avez de nouveaux symptômes, par exemple, une douleur musculaire qui survient sans raison apparente ou qui persiste, une sensibilité au toucher ou une faiblesse musculaire.

Troubles rénaux graves

ALECENSARO peut causer des troubles rénaux graves ou qui peuvent être mortels. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous constatez un changement dans la quantité d'urine produite ou dans la couleur de votre urine, ou encore l'apparition ou l'aggravation d'une enflure de vos jambes ou de vos pieds.

Sensibilité aux rayons du soleil

La peau des personnes qui prennent ALECENSARO peut devenir très sensible aux rayons du soleil. Vous devez limiter votre exposition au soleil et éviter les salons de bronzage au cours de votre traitement par ALECENSARO et durant les 7 jours qui suivent. Si vous ne pouvez pas éviter d'être exposé au soleil, vous devez appliquer une crème solaire et un baume à lèvres à large spectre qui protègent des rayons UVA/UVB pour éviter les coups de soleil.

Conduite automobile et utilisation de machines

ALECENSARO peut diminuer votre capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines. Si vous vous sentez étourdi, faible ou fatigué ou si vous avez des problèmes avec vos yeux pendant que vous prenez ALECENSARO, vous ne devez pas conduire un véhicule ni vous servir d'outils ni de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ALECENSARO :

- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- le dabigatran, médicament qui éclaircit le sang afin d'éviter la formation de caillots;
- le méthotrexate, utilisé pour traiter le cancer et des troubles du système immunitaire;
- les médicaments utilisés pour diminuer la fréquence cardiaque;
- le millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression;
- le pamplemousse, le jus de pamplemousse, les produits contenant de l'extrait de pamplemousse, la carambole, la grenade, les oranges de Séville ou les autres fruits similaires.

Comment utiliser ALECENSARO?

- Prenez toujours ALECENSARO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- ALECENSARO se prend par la bouche. Avalez chaque gélule entièrement. Vous ne devez pas les ouvrir ni les dissoudre.
- Il est préférable de prendre ALECENSARO avec de la nourriture.

Dose habituelle

La dose recommandée est de 600 mg (4 gélules) deux fois par jour (en tout 8 gélules, soit 1 200 mg par jour).

Parfois, votre professionnel de la santé peut réduire votre dose, arrêter le traitement temporairement ou y mettre fin de façon définitive si vous ne vous sentez pas bien.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de ALECENSARO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de ALECENSARO :

- prenez la dose suivante à l'heure habituelle;
- ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Vomissements

Si vous vomissez après avoir pris ALECENSARO, ne prenez pas une dose supplémentaire; prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALECENSARO?

Lorsque vous prenez ou recevez ALECENSARO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également les mises en garde susmentionnées.

- Constipation
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Goût anormal ou métallique dans la bouche
- Inflammation de la muqueuse buccale
- Prise de poids
- Maux de tête
- Étourdissements
- Sensibilité aux rayons du soleil
- Troubles de la vue (vision embrouillée, perte de la vue, points noirs ou blancs dans les yeux et vision double)
- Sécheresse de la peau
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux
- Démangeaisons
- Engourdissements et picotements dans les mains et les pieds
- Maux et douleurs musculaires, douleurs articulaires
- Fatigue
- Enflure causée par l'accumulation de liquide dans l'organisme (œdème)

ALECENSARO peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins, dont une augmentation du taux d'acide urique (hyperuricémie). Votre professionnel de la santé décidera du moment approprié pour effectuer des tests sanguins et interprétera leurs résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Troubles musculaires graves : douleur musculaire qui survient sans raison apparente ou qui persiste, sensibilité au toucher ou faiblesse musculaire		✓	
Anémie grave : fatigue, étourdissements, accélération du rythme cardiaque, essoufflement		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles pulmonaires graves : apparition ou aggravation de symptômes tels que difficulté à respirer, essoufflement, toux (avec ou sans mucosités), fièvre, douleur à la poitrine quand vous respirez ou toussiez, fatigue			✓
Ralentissement du rythme cardiaque : étourdissements, sensation de tête légère, ralentissement du rythme cardiaque, évanouissement		✓	
PEU FRÉQUENT			
Déchirure de l'estomac ou de l'intestin pouvant être mortelle : douleur intense à l'estomac ou au ventre, fièvre, frissons, changements dans les habitudes intestinales, mort			✓
Troubles graves du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleur au côté droit de l'estomac, urine foncée, peau qui démange, fatigue, diminution de l'appétit, nausées ou vomissements, saignements ou bleus plus fréquents		✓	
Troubles rénaux graves : changement dans la quantité d'urine produite ou dans la couleur de votre urine, ou encore apparition ou aggravation d'une enflure de vos jambes ou de vos pieds		✓	
TRÈS RARE			
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges dans le sang) : pâleur de la peau, fatigue ou faiblesse, étourdissements, soif, respiration rapide		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez ALECENSARO entre 15 et 30 °C.
- Conservez ALECENSARO dans son emballage afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.
- Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption inscrite sur le flacon (EXP). Le produit devient périmé le dernier jour du mois indiqué.
- Ne jetez pas les médicaments non utilisés dans la poubelle, l'évier ou la toilette. Demandez à votre pharmacien quelle est la meilleure façon de vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Vous aiderez ainsi à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur ALECENSARO :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 11 mars 2025

© 2016–2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

ALECENSARO® est une marque déposée de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, utilisée sous licence. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8