

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém cloridrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 33,7 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada) e 6 mg de sódio (sob a forma de laurilsulfato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula branca de 19,2 mm de comprimento, com a impressão “ALE” em tinta preta na cabeça e a impressão “150 mg” a tinta preta no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos, com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Alecensa, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos, com CPNPC avançado, ALK-positivo tratados previamente com crizotinib.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Alectinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

É necessário um teste validado para o ALK para a seleção de doentes com CPNPC ALK-positivo. O estado de CPNPC ALK positivo deve ser estabelecido antes do início da terapêutica com Alecensa.

Posologia

A dose recomendada de Alecensa é 600 mg (4 cápsulas de 150 mg) tomadas duas vezes ao dia com alimentos (dose diária total de 1200 mg).

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) subjacente devem receber uma dose inicial de 450 mg duas vezes ao dia com alimentos (dose diária total de 900 mg).

Duração do tratamento

O tratamento com Alecensa deve continuar até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses em atraso ou esquecidas

Se for omitida uma dose planeada de Alecensa, os doentes podem tomar essa dose a menos que a dose seguinte seja nas próximas 6 horas. Os doentes não devem tomar duas doses ao mesmo tempo para

compensar uma dose esquecida. Caso ocorram vômitos após a toma de uma dose de Alecensa, os doentes devem tomar a próxima dose no horário habitual.

Ajustes posológicos

A gestão de acontecimentos adversos pode requerer a redução da dose, interrupção temporária, ou descontinuação do tratamento com Alecensa. A dose de Alecensa deve ser reduzida com reduções de 150 mg duas vezes ao dia com base na tolerabilidade. O tratamento com Alecensa deve ser permanentemente descontinuado caso os doentes sejam incapazes de tolerar a dose de 300 mg duas vezes ao dia.

As recomendações de ajuste de dose são disponibilizadas nas Tabelas 1 e 2 abaixo.

Tabela 1 Esquema de redução da dose

Esquema de redução de dose	Nível da dose
Dose	600 mg duas vezes ao dia
Primeira redução de dose	450 mg duas vezes ao dia
Segunda redução de dose	300 mg duas vezes ao dia

Tabela 2 Recomendação de ajuste de dose para Reações Adversas Medicamentosas específicas (ver secções 4.4 e 4.8)

Grau CTCAE	Tratamento com Alecensa
DPI/pneumonite de qualquer grau de gravidade	Interromper imediatamente e descontinuar permanentemente Alecensa caso não sejam identificadas outras causas potenciais de DPI/pneumonite.
Aumento da ALT ou AST de Grau ≥ 3 (> 5 vezes o LSN) com bilirrubina total ≤ 2 vezes o LSN	Interromper temporariamente até à recuperação para os valores iniciais ou \leq Grau 1 (≤ 3 vezes LSN), em seguida, retomar na dose reduzida (ver Tabela 1).
Aumento da ALT ou AST de Grau ≥ 2 (> 3 vezes o LSN) com aumento da bilirrubina total > 2 vezes o LSN na ausência de colestase ou hemólise	Descontinuar permanentemente Alecensa.

Grau CTCAE	Tratamento com Alecensa
<p>Bradycardia^a de Grau 2 ou Grau 3 (sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica)</p>	<p>Interromper temporariamente até recuperação para bradicardia \leq Grau 1 (assintomática) ou uma frequência cardíaca de \geq 60 bpm. Avaliar fármacos concomitantes que possam causar bradicardia, bem como medicamentos anti-hipertensores.</p> <p>Se for identificado um fármaco concomitante responsável e for descontinuado, ou a sua dose ajustada, reiniciar na dose anterior à recuperação para bradicardia \leq Grau 1 (assintomático) ou uma frequência cardíaca de \geq 60 bpm.</p> <p>Se não for identificado nenhum fármaco concomitante responsável, ou se este não for descontinuado ou a dose alterada, reiniciar na dose reduzida (ver Tabela 1) após a recuperação para bradicardia \leq Grau 1 (assintomáticos) ou uma frequência cardíaca de \geq 60 bpm.</p>
<p>Bradycardia^a de Grau 4 (consequências com risco de vida, indicada intervenção urgente)</p>	<p>Descontinuar permanentemente se não for identificado nenhum fármaco concomitante que contribua para este efeito.</p> <p>Se for identificado um fármaco concomitante responsável e for descontinuado, ou a sua dose ajustada, reiniciar na dose reduzida (ver Tabela 1) após recuperação para bradicardia \leq Grau 1 (assintomáticos) ou uma frequência cardíaca de \geq 60 bpm, com monitorização frequente como clinicamente indicado.</p> <p>Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.</p>
<p>Aumento da CPK $>$ 5 vezes LSN</p>	<p>Interromper temporariamente até à recuperação para os valores iniciais ou \leq 2,5 vezes LSN, em seguida, retomar a mesma dose.</p>

Grau CTCAE	Tratamento com Alecensa
Aumento da CPK > 10 vezes LSN ou segunda ocorrência do aumento da CPK > 5 vezes LSN	Interromper temporariamente até à recuperação para os valores iniciais ou $\leq 2,5$ vezes LSN, em seguida, retomar na dose reduzida, conforme Tabela 1.
Anemia hemolítica com hemoglobina < 10 g/dl (Grau ≥ 2)	Interromper temporariamente até resolução, em seguida, retomar na dose reduzida (ver Tabela 1).

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CPK = Creatina fosfoquinase; CTCAE = Critérios de Terminologia Comum do NCI para Acontecimentos Adversos; DPI = Doença pulmonar intersticial; LSN = limite superior normal

^a Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm).

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B) subjacente. Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) subjacente devem receber uma dose inicial de 450 mg duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg) (ver secção 5.2). É recomendada monitorização adequada (por ex. marcadores de função hepática) em todos os doentes com compromisso hepático, ver secção 4.4.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Alecensa não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. Contudo, uma vez que a eliminação de alectinib através do rim é negligenciável, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Idosos (≥ 65 anos)

Os dados de segurança e eficácia limitados de Alecensa em doentes de 65 ou mais anos não sugerem que seja necessário ajuste da dose de Alecensa em doentes idosos (ver secção 5.2). Não há dados disponíveis em doentes com mais de 80 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Alecensa em crianças e adolescentes com idade inferior 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Peso corporal excessivo (>130 kg)

Embora as simulações de farmacocinética (PK) para Alecensa não indiquem baixa exposição em doentes com peso corporal excessivo (i.e. > 130 kg), o alectinib está amplamente distribuído e os ensaios clínicos englobam doentes dentro de uma gama de pesos corporais de 36,9 kg – 123 kg. Não existem dados disponíveis em doentes com peso corporal acima de 130 kg.

Modo de administração

Alecensa destina-se a uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas ou dissolvidas. Têm que ser tomadas com alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao alectinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Foram notificados casos de DPI/pneumonite em ensaios clínicos com Alecensa (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de pneumonite. Alecensa deve ser imediatamente interrompido em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite e deve ser permanentemente descontinuado caso não sejam identificadas outras causas potenciais de pneumonite (ver secção 4.2).

Hepatotoxicidade

Ocorreram aumentos na alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN), bem como aumentos de bilirrubina superiores a 3 vezes o LSN em doentes em ensaios clínicos principais com Alecensa (ver secção 4.8). A maioria desses acontecimentos ocorreram durante os primeiros 3 meses de tratamento. Nos ensaios clínicos principais com Alecensa foi notificado que três doentes com aumento de ALT/AST de grau 3-4 tinham lesão hepática induzida por fármacos. Ocorreram aumentos simultâneos de ALT ou AST iguais ou superiores a 3 vezes o LSN e bilirrubina total iguais ou superiores a 2 vezes o LSN, com fosfatase alcalina normal, num doente de um ensaio clínico com Alecensa.

Deve ser monitorizada a função hepática, incluindo a monitorização de ALT, AST e bilirrubina antes de iniciar o tratamento e depois de 2 em 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento.

Posteriormente, a monitorização deve ser realizada periodicamente, uma vez que os acontecimentos podem ocorrer após os 3 meses, com maior frequência em doentes que desenvolvem aumento de aminotransferases e bilirrubina. Com base na gravidade da reação adversa, Alecensa deve ser interrompido e reiniciado numa dose reduzida, ou descontinuado permanentemente conforme descrito na Tabela 2 (ver secção 4.2).

Mialgia severa e aumento da creatina fosfoquinase (CPK)

Foi notificada mialgia ou dor musculoesquelética em doentes dos ensaios principais com Alecensa, incluindo acontecimentos de grau 3 (ver secção 4.8)

Ocorreram aumentos de CPK nos ensaios clínicos principais com Alecensa, incluindo acontecimentos de grau 3 (ver secção 4.8). O tempo mediano para o aumento de CPK grau 3 foi de 14 dias nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984).

Os doentes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor muscular, sensibilidade ou fraqueza inexplicáveis. Os níveis de CPK devem ser avaliados a cada duas semanas durante o primeiro mês de tratamento e como clinicamente indicado em doentes que apresentem sintomas. Com base na gravidade do aumento de CPK, Alecensa deve ser suspenso, e em seguida, deve-se retomar ou reduzir a dose (ver secção 4.2).

Bradicardia

Pode ocorrer bradicardia sintomática com Alecensa (ver secção 4.8). A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas conforme indicado clinicamente. Não são necessários ajustes de dose em caso de bradicardia assintomática (ver secção 4.2). No caso dos doentes que apresentem bradicardia sintomática ou acontecimentos que os coloquem em risco de vida, devem ser avaliados os fármacos concomitantes conhecidos por causar bradicardia, assim como medicamentos anti-hipertensores, e o tratamento com Alecensa deve ser ajustado conforme descrito na Tabela 2 (ver secções 4.2 e 4.5, “Substratos da gp-P e BRCP”)

Anemia hemolítica

Foi notificada anemia hemolítica com Alecensa (ver secção 4.8). Se a concentração de hemoglobina estiver abaixo de 10 g/dl e houver suspeita de anemia hemolítica, Alecensa deve ser interrompido e

devem ser iniciados os testes laboratoriais apropriados. Se a anemia hemolítica for confirmada, Alecensa deve ser retomado numa dose reduzida após resolução, conforme descrito na Tabela 2 (ver secção 4.2).

Perfuração gastrointestinal

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal em doentes com risco acrescido (ex. história de diverticulite, metástases no trato gastrointestinal, uso concomitante de medicamentos com reconhecido risco de perfuração gastrointestinal) tratados com alectinib. Deve ser considerada a descontinuação de Alecensa em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal. Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de perfuração gastrointestinal e aconselhados a procurar aconselhamento médico rapidamente em caso de ocorrência.

Fotossensibilidade

Foi notificada fotossensibilidade à luz solar com a administração de Alecensa (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição prolongada ao sol enquanto estiverem a tomar Alecensa, e durante pelo menos 7 dias após a descontinuação do tratamento. Os doentes devem também ser aconselhados a utilizar um protetor solar de largo espectro Ultravioleta A (UVA)/Ultravioleta B (UVB) e protetor solar labial (fator de proteção solar [SPF] ≥ 50) para ajudar a proteger contra potenciais queimaduras solares.

Mulheres com potencial para engravidar

Alecensa pode causar lesões fetais quando administrado em mulheres grávidas. Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar a tomar Alecensa, devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a toma da última dose de Alecensa (ver secções 4.5, 4.6 e 5.3).

Intolerância à lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Teor de sódio

Este medicamento contém 48 mg de sódio por dose diária (1200 mg), equivalente a 2,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos em alectinib

Com base nos dados *in vitro*, o CYP3A4 é a principal enzima que medeia o metabolismo do alectinib e do seu metabolito ativo principal M4, o CYP3A4 contribui para 40%-50% da totalidade do metabolismo hepático. O M4 mostrou potência e atividade *in vitro* similar contra o ALK.

Indutores do CYP3A

A administração concomitante de doses múltiplas de 600 mg de rifampicina uma vez ao dia, um indutor potente do CYP3A, com 600 mg de uma dose única oral de alectinib reduziu a $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} de alectinib em 51% e 73%, respectivamente e aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} de M4 em 2,20 e 1,79 vezes, respetivamente. O efeito na exposição combinada de alectinib e M4 foi mínimo, reduzindo $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} em 4% e 18%, respetivamente. Com base nos efeitos da exposição combinada a alectinib e M4, não são necessários ajustes de dose quando Alecensa é administrado concomitantemente com indutores CYP3A. Recomenda-se a monitorização adequada em doentes a tomar concomitantemente indutores do CYP3A (incluindo, mas não limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e Erva de S. João (hipericão)).

Inibidores CYP3A

A administração concomitante de múltiplas doses orais de 400 mg de posaconazol duas vezes ao dia, um inibidor potente do CYP3A, com uma dose única oral de 300 mg de alectinib aumentou a exposição a alectinib, $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} de 1,18 e 1,75, respetivamente, e reduziu a $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} de M4

em 71% e 25%, respetivamente. O efeito na exposição combinada de alectinib e M4 foi mínimo, reduzindo $C_{m\acute{a}x}$ em 7% e aumentando AUC_{inf} 1,36 vezes. Com base nos efeitos da exposição combinada a alectinib e M4, não são necessários ajustes de dose quando Alecensa é administrado concomitantemente com inibidores CYP3A. Recomenda-se a monitorização adequada em doentes a tomar concomitantemente inibidores do CYP3A (incluindo, mas não limitado a ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, toranja ou laranja-de-sevilha).

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

Doses múltiplas de esomeprazol, um inibidor da bomba de prótons, 40 mg uma vez ao dia, não demonstraram nenhum efeito clinicamente relevante na exposição combinada de alectinib e M4. Portanto, não são necessários ajustes de dose quando Alecensa é administrado concomitantemente com inibidores da bomba de prótons ou outros fármacos que aumentem o pH gástrico (por exemplo, antagonistas dos recetores H₂ ou antiácidos).

Efeitos de transportadores na disposição de alectinib

M4 é um substrato da glicoproteína (gp-P). Como alectinib inibe a gp-P, não é expectável que a medicação concomitante com inibidores da gp-P tenha um efeito relevante na exposição do M4.

Efeitos de alectinib noutros medicamentos

Substratos CYP

In vitro, alectinib e M4 exibem uma fraca inibição dependente do tempo de CYP3A4 e alectinib exibe um fraco potencial de indução de CYP3A4 e CYP2B6 em concentrações clínicas.

Doses múltiplas de 600 mg de alectinib não tinham influência na exposição do midazolam (2 mg), um substrato sensível do CYP3A. Portanto, não são necessários ajustes de dose dos substratos do CYP3A administrados concomitantemente. O risco de indução de CYP2B6 e enzimas reguladas pelo receptor pregnano X (PXR), além da CYP3A4, não pode ser completamente excluída. A eficácia da administração concomitante de contraceptivos orais pode ser reduzida.

Substratos da gp-P

In vitro, o alectinib e o seu maior metabolito ativo M4 são inibidores dos transportadores de efluxo gp-P. Assim, o alectinib e o M4 podem ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da gp-P administrados concomitantemente. Quando Alecensa é administrado concomitantemente com substratos da gp-P (por exemplo, digoxina, etexilato de dabigatran, topotecano, sirolímus, everolímus, nilotinib e lapatinib) recomenda-se monitorização apropriada.

Substratos da proteína de resistência do cancro da mama (BRCP)

In vitro, o alectinib e o M4 são inibidores dos transportadores de efluxo da BRCP. Assim, o alectinib e o M4 podem ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da BRCP administrados concomitantemente. Quando Alecensa é administrado concomitantemente com substratos da BRCP (por exemplo, metotrexato, mitoxantrona, topotecano e lapatinib) recomenda-se monitorização apropriada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm que ser aconselhadas a evitar uma gravidez enquanto tomam Alecensa. As mulheres doentes com potencial para engravidar a tomar Alecensa, devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento ou durante pelo menos 3 meses após a última dose de Alecensa (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de alectinib na gravidez é inexistente ou limitada. Com base no seu mecanismo de ação, alectinib pode causar lesões fetais quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Doentes do sexo feminino que engravidem durante o tratamento com Alecensa ou durante os 3 meses após a toma da última dose de Alecensa, devem contactar o seu médico e devem ser avisadas sobre as potenciais lesões no feto.

Amamentação

Desconhece-se se alectinib e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Um risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. As mães devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com Alecensa.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade em animais para avaliar os efeitos de alectinib. Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos estudos de toxicologia geral (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alecensa tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Recomenda-se precaução na condução ou utilização de máquinas já que os doentes podem apresentar bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas, hipotensão) ou distúrbios da visão enquanto tomam Alecensa (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a Alecensa em 405 doentes com CPNPC ALK-positivo que participaram num ensaio clínico aleatorizado de fase III (BO28984) e em dois ensaios clínicos de fase II de braço único (NP28761, NP28673). Estes doentes foram tratados com a dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia. Nos ensaios clínicos de fase II (NP28761, NP28673; N=253), a mediana da duração da exposição a Alecensa foi 11,2 meses. No BO28984 (ALEX; N=152) a mediana da duração da exposição a Alecensa foi 28,1 meses, enquanto a mediana da duração da exposição a crizotinib foi 10,8 meses.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais comuns ($\geq 20\%$) foram obstipação, mialgia, edema, anemia, erupção cutânea, bilirrubina aumentada e náuseas.

Lista tabelar das reações adversas

A Tabela 3 lista as reações adversas (RAMs) que ocorreram em doentes tratados com Alecensa em dois ensaios clínicos de fase II (NP28761, NP28673) e num ensaio clínico de fase III (BO28984; ALEX), e pós-comercialização.

As RAMs listadas na Tabela 3 são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência, definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de frequência e gravidade. Dentro do mesmo grupo de frequência e gravidade, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3 RAMs notificadas nos ensaios clínicos de Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) e pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos RAMs (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Categoria de frequência (todos os graus)	Categoria de frequência (Graus 3-4)
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia ¹⁾	Muito frequente	Frequente
Anemia hemolítica ²⁾	Pouco frequente	-*
Doenças do sistema nervoso		
Disgeusia ³⁾	Frequente	Pouco frequente
Afeções oculares		
Alterações da visão ⁴⁾	Muito frequente	-*
Cardiopatias		
Bradicardia ⁵⁾	Muito frequente	-*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Doença pulmonar intersticial / pneumonite	Frequente	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequente	Frequente
Vômitos	Muito frequente	Pouco frequente
Obstipação	Muito frequente	Pouco frequente
Náusea	Muito frequente	Pouco frequente
Estomatite ⁶⁾	Frequente	-*
Afeções hepatobiliares		
AST aumentada	Muito frequente	Frequente
ALT aumentada	Muito frequente	Frequente
Bilirrubina aumentada ⁷⁾	Muito frequente	Frequente
Fosfatase alcalina aumentada ⁸⁾	Frequente	Pouco frequente
Lesão hepática induzida por fármacos ⁹⁾	Pouco frequente	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea ¹⁰⁾	Muito frequente	Frequente
Fotossensibilidade	Frequente	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Mialgia ¹¹⁾	Muito frequente	Frequente
Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	Muito frequente	Frequente
Doenças renais e urinárias		
Lesão renal aguda	Frequente	Frequente **
Creatininemia aumentada	Frequente	Pouco frequente **
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Edema ¹²⁾	Muito frequente	Frequente

Classe de sistemas de órgãos RAMs (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Categoria de frequência (todos os graus)	Categoria de frequência (Graus 3-4)
Exames complementares de diagnóstico		
Aumento de peso	Muito frequente	Pouco frequente

* Não foram observadas RAMs de Grau 3-4

** Inclui um acontecimento de Grau 5

- 1) inclui casos de anemia e diminuição de hemoglobina
- 2) foram notificados casos de anemia hemolítica no período pós-comercialização e foram notificados 2 casos sugestivos de anemia hemolítica em ensaios clínicos. Foram incluídos os seguintes estudos no cálculo da frequência: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 coorte A, YO29449.
- 3) inclui casos de disgeusia, hipogeusia e perturbação do paladar
- 4) inclui casos de visão turva, insuficiência visual, moscas volantes, redução da acuidade visual, astenopia diplopia, fotofobia e fotopsia
- 5) inclui casos de bradicardia e bradicardia sinusal
- 6) inclui casos de estomatite e úlceras orais
- 7) inclui casos de bilirrubinemia aumentada, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada aumentada e bilirrubina direta no sangue aumentada
- 8) foram notificados aumentos da fosfatase alcalina no período pós-comercialização e nos ensaios clínicos principais de fase II e fase III.
- 9) inclui dois doentes notificados com o termo MedDRA lesão hepática induzida por fármacos, bem como um doente com aumento de AST e ALT grau 4, que tinha documentado lesão hepática induzida por fármacos detetada por biópsia.
- 10) inclui casos de erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea generalizada, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção cutânea maculosa e erupção esfoliativa.
- 11) inclui casos de mialgia, dor musculoesquelética e artralgia
- 12) inclui casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbital, edema facial e edema localizado.

Descrição das reações adversas a fármacos selecionadas

O perfil de segurança de Alecensa foi consistente no ensaio clínico principal de fase III BO28984 (ALEX) e nos ensaios clínicos de fase II (NP28761, NP28673).

Doença pulmonar intersticial (DPI) /Pneumonite

Ocorreu DPI/pneumonite grave em doentes tratados com Alecensa. Nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984), 1 em cada 405 doentes tratados com Alecensa (0,2%) teve uma DPI de Grau 3. Este acontecimento levou à descontinuação do tratamento com Alecensa. No ensaio clínico de fase III BO28984, DPI/pneumonite de Grau 3 ou 4 não foi observada em doentes a tomar Alecensa *versus* 2,0% dos doentes a tomar crizotinib. Não houve casos fatais de DPI em nenhum dos ensaios clínicos. Os doentes devem ser monitorizados para sintomas pulmonares indicativos de pneumonite (ver secções 4.2 e 4.4).

Hepatotoxicidade

Nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984) dois doentes com aumento de AST/ALT grau 3-4 relataram lesão hepática induzida por fármacos detetada por biópsia ao fígado. Adicionalmente, um doente apresentou lesão hepática induzida por fármacos de Grau 4. Dois destes casos levaram à descontinuação do tratamento com Alecensa. Foram notificadas reações adversas de níveis de AST e ALT aumentados (17% e 16% respetivamente) em doentes tratados com Alecensa nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). A maioria destes acontecimentos foi de intensidade de Grau 1 e Grau 2, e acontecimentos de Grau \geq 3 foram notificados em 3,7% e 3,7% dos doentes para níveis aumentados de AST e ALT, respetivamente. Os acontecimentos ocorreram geralmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, foram habitualmente transitórios e desapareceram com a interrupção temporária do tratamento com Alecensa (notificado para 1,5% e 3,0% dos doentes, respetivamente) ou redução da dose (2,0% e 1,5%, respetivamente). Em 1,2% e 1,5% dos doentes, os aumentos da AST e ALT, respetivamente, levaram à descontinuação do tratamento com Alecensa. No ensaio clínico de

fase III BO28984, foram observados aumentos da AST ou ALT de Grau 3 ou 4 em 5% dos doentes a tomar Alecensa *versus* 16 % e 11% em doentes a tomar crizotinib.

Foram notificadas reações adversas de aumento da bilirrubina em 21% dos doentes tratados com Alecensa nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). A maioria dos acontecimentos foi de intensidade de Grau 1 e 2; foram notificados acontecimentos de Grau 3 em 3,7% dos doentes. Os acontecimentos ocorreram geralmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, foram transitórios e a maioria desapareceu com modificações de dose. Em 7,7% dos doentes, o aumento de bilirrubina levou a modificações de dose e em 2,0% dos doentes, o aumento da bilirrubina levou à descontinuação do tratamento com Alecensa. No ensaio clínico de fase III BO28984, aumentos de bilirrubina de Grau 3 ou 4 ocorreram em 3,9% dos doentes a tomar Alecensa *versus* nenhum dos doentes a tomar crizotinib.

Ocorreram aumentos simultâneos de ALT ou AST iguais ou superiores a 3 vezes o LSN e de bilirrubina total iguais ou superiores a 2 vezes o limite superior normal, com fosfatase alcalina normal, num doente num ensaio clínico com Alecensa.

Os doentes devem ser monitorizados quanto à função hepática incluindo ALT, AST e bilirrubina total, conforme descrito na secção 4.4 e geridos como recomendado na secção 4.2.

Bradycardia

Foram notificados casos de bradicardia (11%) de Grau 1 ou 2 em doentes tratados com Alecensa nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). Nenhum doente apresentou acontecimentos de Grau ≥ 3 . Houve 66 doentes dos 365 doentes (18%) tratados com Alecensa que tiveram valores inferiores a 50 batimentos por minuto (bpm) após a dose. No ensaio clínico de fase III BO28984, 15% dos doentes tratados com Alecensa tiveram valores inferiores a 50 bpm após a dose *versus* 21% dos doentes tratados com crizotinib. Os doentes que desenvolvam bradicardia sintomática devem ser geridos conforme recomendado nas secções 4.2 e 4.4. Nenhum caso de bradicardia levou à descontinuação do tratamento com Alecensa.

Mialgia severa e aumento de CPK

Foram notificados casos de mialgia (35%) incluindo acontecimentos de mialgia (23%), dor musculoesquelética (0,5%) e artralgia (19%) em doentes tratados com Alecensa nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). A maioria dos acontecimentos foi de Grau 1 ou 2 e quatro doentes (1,0%) tiveram um acontecimento de Grau 3. Foram necessários ajustes de dose no tratamento com Alecensa devido a estes acontecimentos adversos em apenas dois doentes (0,5%); o tratamento com Alecensa não foi descontinuado devido a estes casos de mialgia. Aumentos de CPK ocorreram em 48% dos 363 doentes, com dados laboratoriais CPK disponíveis, nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984), com Alecensa. A incidência de aumento de CPK grau ≥ 3 foi de 4,2%. O tempo mediano de aumento de CPK Grau ≥ 3 foi de 14 dias nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984). Foram feitos ajustes de dose para o aumento de CPK em 3,5% dos doentes; a descontinuação do tratamento com Alecensa não ocorreu devido aos aumentos de CPK. No ensaio clínico BO28984, foi notificada artralgia grave num doente (0,7%) no braço de alectinib e em dois doentes (1,3%) no braço de crizotinib. Foi notificado aumento de CPK grau ≥ 3 em 3,9% dos doentes a tomar Alecensa e em 3,3% dos doentes a tomar crizotinib.

Anemia hemolítica

Foram notificados casos de anemia hemolítica no período pós-comercialização, com gravidade da anemia variável de Grau 1 a Grau 3. Dos 30 acontecimentos com desfecho conhecido e para os quais se conhece a gestão subsequente da terapêutica com alectinib, a maioria (66,7%) recuperou ou estava em recuperação após uma alteração da dose de alectinib; 10,0% recuperaram sem qualquer alteração de dose. Nos vários ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 coorte A, YO29449), 2 de 716 doentes tratados com Alecensa (0,3%) apresentaram acontecimentos de Grau 1 não graves sugestivos de anemia hemolítica. Um desses casos levou à interrupção do tratamento com Alecensa. Não foram observados casos de anemia hemolítica de Grau 4 ou Grau 5 (fatal) nos ensaios clínicos nem no período pós-comercialização (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais (GI) mais frequentemente notificadas foram obstipação (38%), náuseas (20%), diarreia (19%) e vômitos (14%). A maioria dos acontecimentos foram de gravidade ligeira ou moderada; foram notificados acontecimentos grau 3 para diarreia (1,0%), náuseas (0,5%), vômitos (0,2%) e obstipação (0,2%). Estes acontecimentos não levaram à descontinuação do tratamento com Alecensa. O tempo mediano para o aparecimento dos acontecimentos obstipação, náuseas, diarreia e/ou vômitos, nos ensaios clínicos (NP28761, NP28673, BO28984), foi de 22 dias. Os acontecimentos diminuíram em frequência após o primeiro mês de tratamento. No ensaio clínico de fase III BO28984, foram notificados acontecimentos de Grau 3 e 4 de náuseas, diarreia e obstipação num doente cada (0,7%) no braço de alectinib e a incidência de acontecimentos de Grau 3 e 4 de náuseas, diarreia e vômitos foi de 3,3%, 2,0% e 3,3%, respetivamente, no braço de crizotinib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os doentes que sofram sobredosagem devem ser cuidadosamente supervisionados e instituído tratamento de suporte. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Alecensa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01ED03.

Mecanismo de ação

Alectinib é um inibidor altamente seletivo e potente da tirosina cinase do ALK e do rearranjo durante transfeção (RET). Em estudos pré-clínicos, a inibição da atividade da tirosina cinase do ALK levou ao bloqueio das vias de sinalização a jusante, incluindo transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT 3) e fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K)/proteína cinase B (AKT) e indução de morte de células tumorais (apoptose).

Alectinib demonstrou atividade *in vitro* e *in vivo* contra as formas mutantes da enzima ALK, incluindo mutações responsáveis pela resistência ao crizotinib. O principal metabolito do alectinib (M4) mostrou potência e atividade *in vitro* similar.

Com base nos dados pré-clínicos, o alectinib não é um substrato da gp-P ou da BRCP, as quais são ambas transportadoras de efluxo da barreira hematoencefálica, sendo portanto capaz de se distribuir e ser retido no sistema nervoso central.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro do pulmão de não-pequenas células ALK-positivo

Doentes sem tratamento prévio

A segurança e eficácia de Alecensa foram estudadas num ensaio clínico aleatorizado, aberto de fase III (BO28984, ALEX) em doentes CPNPC ALK-positivo, sem tratamento prévio. Antes da inclusão no ensaio, amostras de tecido de todos os doentes foram testadas quanto à presença do gene de fusão ALK-positivo por imunohistoquímica (IHC) Ventana anti-ALK (D5F3).

Um total de 303 doentes foram incluídos no ensaio de fase III, 151 doentes aleatorizados para o braço de crizotinib e 152 doentes para o braço de Alecensa, recebendo Alecensa oralmente, na dose recomendada de 600 mg, duas vezes ao dia.

Estado de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group* ((ECOG PS) (0/1 vs 2)), raça (asiáticos vs não-asiáticos) e metástases no sistema nervoso central (SNC) à data de inclusão no ensaio (sim vs não) foram fatores de estratificação para aleatorização. O objectivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Alecensa *versus* crizotinib, com base na sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1. À data de inclusão no ensaio as características demográficas e da doença eram 58 anos de mediana de idade (54 anos para crizotinib), 55% de mulheres (58% para crizotinib), 55% não-asiáticos (54% para crizotinib), 61% sem história tabágica (65% para crizotinib), 93% ECOG PS de 0 ou 1 (93% para crizotinib), 97% de doença em estágio IV (96% para crizotinib), 90% histologia adenocarcinoma (94% para crizotinib), 40% metástases no SNC (38% para crizotinib) e 17% com radiação prévia do SNC (14% para crizotinib).

O ensaio atingiu o seu objectivo primário na análise primária, demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa da PFS avaliada pelo investigador. Os dados de eficácia estão resumidos na Tabela 4 e a curva de Kaplan-Meier para a PFS avaliada pelo investigador está ilustrada na Figura 1.

Tabela 4 Resumo dos resultados de eficácia do ensaio BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Duração mediana de seguimento (meses)	17,6 (variação 0,3 – 27,0)	18,6 (variação 0,5 – 29,0)
Parâmetros de eficácia primários		
PFS (INV)		
Número de doentes com acontecimentos (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediana (meses)	11,1	NE
[95% IC]	[9,1; 13,1]	[17,7; NE]
HR		0,47
[95% IC]		[0,34; 0,65]
Valor de p no teste log-rank estratificado		p < 0,0001
Parâmetros de eficácia secundários		
PFS (IRC)*		
Número de doentes com acontecimentos (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediana (meses)	10,4	25,7
[95% IC]	[7,7; 14,6]	[19,9; NE]
HR		0,50
[95% IC]		[0,36; 0,70]
Valor de p no teste log-rank estratificado		p < 0,0001
Tempo para progressão no SNC (IRC)*, **		
Número de doentes com acontecimentos (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR causa-específica		0,16
[95% IC]		[0,10; 0,28]
Valor de p no teste log-rank estratificado		p < 0,0001
Incidência cumulativa de progressão no SNC aos 12 meses (IRC)		
[95% IC]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, ***		
Respondedores (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95% IC]	[67,8; 82,1]	[76,0; 88,5]
Sobrevivência global*		
Número de doentes com acontecimentos (%)*	40 (27%)	35 (23%)
Mediana (meses)	NE	NE
[95% IC]	[NE; NE]	[NE; NE]
HR		0,76
[95% IC]		[0,48; 1,20]
Duração de resposta (INV)		
Mediana (meses)	N=114 11,1	N=126 NE
[95 % IC]	[7,9; 13,0]	[NE; NE]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
ORR-SNC em doentes com metástases mensuráveis no SNC no início	N=22	N=21
Respondedores com metástases (%) [95% IC]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
SNC-CR (%)	1 (5%)	8 (38%)
DOR-SNC, mediana (meses) [95% IC]	5,5 [2,1; 17,3]	17,3 [14,8; NE]
ORR-SNC em doentes com metástases mensuráveis e não-mensuráveis no SNC no início (IRC)	N=58	N=64
Respondedores com metástases (%) [95% IC]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
SNC-CR (%)	5 (9%)	29 (45%)
DOR-SNC, mediana (meses) [95% IC]	3,7 [3,2; 6,8]	NE [17,3; NE]

* Principais objetivos secundários incluídos no procedimento hierarquico de testes

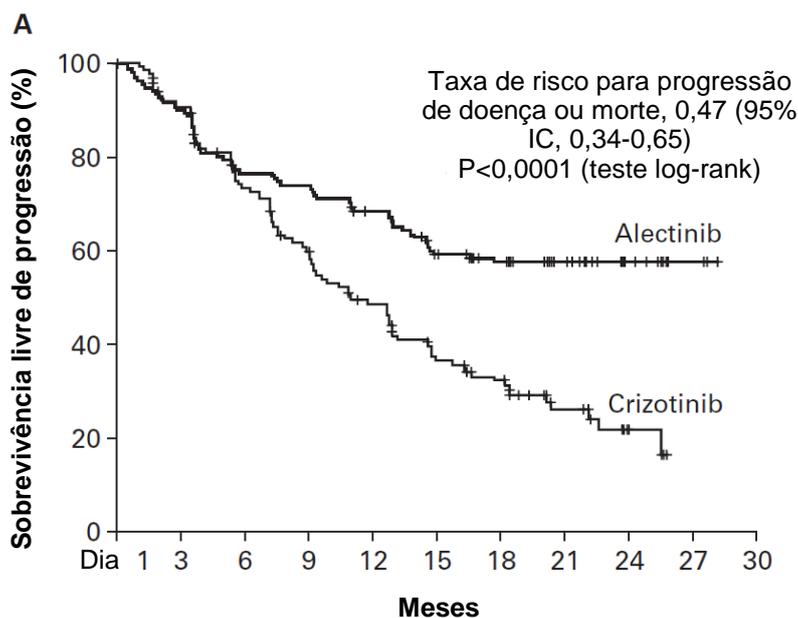
** Análise de risco competitiva da progressão do SNC, progressão sistémica e morte como acontecimentos competitivos

*** 2 doentes no braço de crizotinib e 6 doentes no braço de alectinib obtiveram CR

IC = intervalo de confiança; SNC = Sistema Nervoso Central; CR = resposta completa; DOR = duração de resposta; HR = taxa de risco; IRC = Comissão de Revisão Independente; INV = investigador; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; PFS = sobrevivência livre de progressão

O benefício na PFS foi consistente para doentes com metástases no SNC no início (*hazard ratio* (HR) = 0,40, 95% intervalo de confiança (IC): 0,25-0,64, PFS mediana para Alecensa = não estimável (NE), 95% IC: 9,2-NE, PFS mediana para crizotinib = 7,4 , 95% IC: 6,6-9,6) e sem metástases no SNC no início (HR = 0,51, 95% IC: 0,33-0,80, PFS mediana para Alecensa = NE, 95% IC: NE-NE, PFS mediana para crizotinib = 14,8 , 95% IC: 10,8-20,3), indicando o benefício de Alecensa sobre o crizotinib em ambos os subgrupos.

Figura 1 Gráfico de Kaplan Meier da PFS avaliada pelo investigador no ensaio BO28984 (ALEX)



No. de doentes em risco

Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

Doentes previamente tratados com crizotinib

A segurança e eficácia de Alecensa em doentes com CPNPC ALK-positivo previamente tratados com crizotinib foram estudados em dois ensaios clínicos de Fase I/II (NP28673 e NP28761).

NP28673

O estudo NP28673 foi estudo de fase I/II de braço único, multicêntrico efetuado em doentes com CPNPC avançado ALK- positivo que já tinham progredido previamente sobtratamento com crizotinib. Além de crizotinib, os doentes podiam ter recebido tratamento prévio com quimioterapia. Um total de 138 doentes foram incluídos na fase II do estudo e receberam Alecensa oralmente, na dose recomendada de 600 mg, duas vezes ao dia.

O objetivo primário foi a avaliação da eficácia de Alecensa por Taxa de Resposta Objetiva (ORR) avaliada por um Comité de Revisão Independente (IRC) central de acordo com a versão 1.1 RECIST, na população global (com e sem exposição prévia a tratamentos de quimioterapia citotóxica). O objetivo co-primário foi a avaliação da ORR avaliada pelo IRC segundo o RECIST 1.1 em doentes com exposição prévia a tratamentos de quimioterapia citotóxica. Um menor limite de confiança para a ORR estimada acima do limiar pré-definido de 35% permite obter um resultado estatisticamente significativo.

Os dados demográficos dos doentes foram consistentes com os de uma população CPNPC ALK-positivo. As características demográficas da população global do estudo foram 67% Caucasianos, 26% Asiáticos, 56% do sexo feminino, e a mediana de idades foi de 52 anos. A maioria dos doentes não tinha antecedentes de tabagismo (70%). O ECOG PS no início do estudo foi de 0 ou 1 em 90,6% dos doentes e 2 em 9,4% dos doentes. No momento da entrada no estudo, 99 % dos doentes tinham doença em estágio IV, 61 % tinham metástases cerebrais e em 96% dos doentes os tumores foram classificados como adenocarcinoma. Entre os doentes incluídos no estudo, 20% dos doentes tinham progredido anteriormente com tratamento com crizotinib isolado, e 80 % tinham progredido anteriormente com crizotinib e, pelo menos, um tratamento de quimioterapia.

Estudo NP28761

O estudo NP28761 foi um estudo multicêntrico de Fase I/II de braço único efetuado em doentes com CPNPC avançado ALK-positivo que já tinham progredido previamente sob tratamento com crizotinib. Além do crizotinib, os doentes podiam ter recebido tratamento prévio com quimioterapia. Um total de 87 doentes foram incluídos na fase II do estudo e receberam Alecensa oralmente, na dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia.

O objetivo primário foi a avaliação da eficácia de Alecensa por ORR avaliada por um IRC central de acordo com a versão 1.1 RECIST. Um menor limite de confiança para a ORR estimada acima do limiar pré-definido de 35% permite obter um resultado estatisticamente significativo.

Os dados demográficos dos doentes foram consistentes com os de uma população CPNPC ALK-positivo. As características demográficas da população global do estudo foram 87% Caucasianos, 8% Asiáticos, 55% do sexo feminino. A mediana de idades foi de 54 anos. A maioria dos doentes não tinha antecedentes de tabagismo (62%). O ECOG PS no início do estudo foi de 0 ou 1 em 89,7% dos doentes e 2 em 10,3% dos doentes. No momento da entrada no estudo, 99 % dos doentes tinham doença em estágio IV, 60 % tinham metástases cerebrais e em 94% dos doentes os tumores foram classificados como adenocarcinoma. Entre os doentes incluídos no estudo, 26% dos doentes tinham progredido anteriormente com tratamento unicamente com crizotinib, e 74 % tinham progredido anteriormente com crizotinib e, pelo menos, um tratamento de quimioterapia.

Os principais resultados de eficácia dos estudos NP28673 NP28761 estão resumidos na Tabela 5. Um resumo da análise conjunta dos resultados para os *endpoints no SNC* está apresentado na Tabela 6.

Tabela 5 Resultados de eficácia dos estudos NP28673 e NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg duas vezes ao dia	NP28761 Alecensa 600 mg duas vezes ao dia
Duração mediana de seguimento (meses)	21 (intervalo 1 – 30)	17 (intervalo 1 – 29)
Parâmetros de eficácia primários		
ORR (IRC) na população RA Respondedores (%) [IC 95%]	N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%]
ORR (IRC) em doentes previamente tratados com quimioterapia Respondedores (%) [IC 95%]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%]	
Parâmetros de eficácia secundários		
DOR (IRC) Número de doentes com acontecimentos (%) Mediana (meses) [IC 95%]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE]
PFS (IRC) Número de doentes com acontecimentos (%) Duração mediana (meses) [IC 95%]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6]

IC = intervalo de confiança; DOR= Duração da resposta; IRC = comité de revisão independente; NE= Não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; PFS = sobrevivência livre de progressão; RA=resposta avaliável;

^a 16 doentes não tinham doença mensurável no início de acordo com o IRC e não foram incluídos na população com resposta avaliável do IRC.

^b 20 doentes não tinham doença mensurável no início de acordo com o IRC e não foram incluídos na população com resposta avaliável do IRC.

Os resultados de ORR dos estudos NP28673 e NP28761 foram consistentes entre os subgrupos de doentes com características tais como idade, género, raça, ECOG PS, metástases no SNC e utilização prévia de quimioterapia, sobretudo quando se considera o pequeno número de doentes em alguns subgrupos.

Tabela 6 Sumário da análise agrupada de objetivos do SNC dos estudos NP28673 e NP28761

Parâmetros do SNC (NP28673 e NP28761)	Alecensa 600 mg duas vezes ao dia
Doentes com lesões no SNC mensuráveis no início	N= 50
ORR SNC (IRC)	
Respondedores (%)	32 (64,0%)
[IC 95%]	[49,2; 77,1]
Resposta completa	11 (22,0%)
Resposta parcial	21 (42,0%)
DOR SNC (IRC)	N=32
Número de doentes com acontecimentos (%)	18 (56,3%)
Mediana (meses)	11,1
[IC 95%]	[7,6; NE]

IC = intervalo de confiança;; DOR= duração da resposta; IRC = comité de revisão independente; ORR = Taxa de resposta objetiva; RA=resposta avaliável; NE = não estimável

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Alecensa em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma do pulmão (carcinoma das pequenas células e não-pequenas células) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do alectinib e do seu metabolito principal (M4) foram caracterizados em doentes com CPNPC ALK-positivo e em indivíduos saudáveis. Com base na análise farmacocinética da população a média geométrica (coeficiente de variação%) da C_{max} em estado estacionário, C_{min} e AUC_{0-12h} para alectinib foi de aproximadamente 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) e 7430 ng*h/ml (45,7%), respetivamente. A média geométrica da C_{max} , C_{min} e AUC_{0-12h} no estado estacionário do M4 foi de aproximadamente 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) e 2810 ng*h/ml (45,9%), respetivamente.

Absorção

Após a administração oral de 600 mg duas vezes ao dia com ingestão de alimentos em doentes com CPNPC ALK-positivo, alectinib foi absorvido atingindo o T_{max} após aproximadamente 4 a 6 horas.

O estado estacionário de alectinib é atingido em 7 dias de toma contínua de duas doses diárias de 600 mg. A taxa de acumulação para o regime posológico de 600 mg duas vezes ao dia foi de aproximadamente 6 vezes. A análise farmacocinética da população suporta a proporcionalidade da dose para alectinib em todo o intervalo de doses de 300 a 900 mg com ingestão de alimentos.

A biodisponibilidade absoluta das cápsulas de alectinib foi 36,9% (IC 90%: 33,9%; 40,3%) com ingestão de alimentos em indivíduos saudáveis.

Após uma única administração oral de 600 mg com uma refeição com elevado teor de gordura e alto teor calórico, a exposição a alectinib e M4 foi aumentada em cerca de 3 vezes relativamente a situações de jejum (ver secção 4.2).

Distribuição

Alectinib e o seu metabolito principal M4 têm elevada ligação às proteínas plasmáticas humanas (>99%), independente da concentração de substância ativa. A média das razões da concentração sangue-plasma humano *in vitro* de alectinib e M4 são 2,64 e 2,50, respetivamente, em concentrações clinicamente relevantes.

A média geométrica do volume de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) de alectinib após administração intravenosa (IV) foi de 475 L, o que indica uma distribuição extensa nos tecidos.

Com base nos dados *in vitro*, alectinib não é um substrato de P-gp. Alectinib e M4 não são substratos da BCRP ou do polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1 / B3.

Biotransformação

Estudos de metabolismo *in vitro* mostraram que o CYP3A4 é a principal isoenzima CYP que medeia o metabolismo de alectinib e do seu metabolito principal M4, e estima-se que contribua para 40-50% do metabolismo de alectinib. Os resultados do estudo de equilíbrio de massa humano demonstraram que alectinib e M4 foram as principais frações circulantes no plasma com aproximadamente 76% da radioatividade total no plasma. A média geométrica da razão metabolito/originador no estado estacionário é 0,399.

O metabolito M1b foi detectado como um metabolito menor nos hepatócitos *in vitro* e no plasma humano em indivíduos saudáveis. A formação do metabolito M1b e do seu isómero menor M1a é susceptível de ser catalisada por uma combinação de isoenzimas CYP (incluindo outras isoenzimas além da CYP3A) e aldeído desidrogenase (ALDH).

Estudos *in vitro* indicam que nem alectinib nem o seu principal metabolito ativo (M4) inibem o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6, em concentrações clinicamente relevantes. *In vitro* alectinib não inibe OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2 em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

Após a administração de uma dose única de alectinib marcado com ^{14}C por via oral a indivíduos saudáveis a maioria da radioatividade foi excretada nas fezes (recuperação média de 97,8%), com excreção mínima na urina (média de recuperação de 0,46%). Nas fezes, 84% e 5,8% da dose foi excretada como alectinib inalterado ou M4, respetivamente.

Com base numa análise farmacocinética populacional, a depuração aparente (CL/F) de alectinib foi 81,9 l/hora. A média geométrica das estimativas individuais de eliminação de meia-vida para alectinib foi de 32,5 horas. Os valores correspondentes de M4 foram 217 l/hora e 30,7 horas, respetivamente.

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso renal

Quantidades insignificantes de alectinib e o metabolito ativo M4 são excretados inalterados na urina (<0,2% da dose). Com base numa análise farmacocinética da população, as exposições de alectinib e M4 foram semelhantes em doentes com insuficiência renal ligeira e moderada e função renal normal. A farmacocinética do alectinib não foi estudada em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Como a eliminação de alectinib ocorre predominantemente através do metabolismo no fígado, a insuficiência hepática pode aumentar a concentração plasmática de alectinib e/ou do seu metabolito principal M4. Com base numa análise farmacocinética da população, as exposições de alectinib e M4 foram semelhantes em doentes com compromisso hepático e função hepática normal.

Após a administração de uma dose oral única de 300 mg de alectinib em indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C), a C_{max} de alectinib foi a mesma e a AUC_{inf} foi 2,2 vezes superior quando comparado com os mesmos parâmetros em indivíduos saudáveis semelhantes. A C_{max} de M4 e a AUC_{inf} foram 39% e 34% inferiores, respetivamente, resultando numa exposição combinada de alectinib e M4 (AUC_{inf}) 1,8 vezes superior em doentes com compromisso hepático grave quando comparado com indivíduos saudáveis semelhantes.

O estudo de compromisso hepático também incluiu um grupo com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), e foi observada uma exposição ao alectinib ligeiramente superior nesse grupo em comparação com indivíduos saudáveis semelhantes. Contudo, os indivíduos no grupo Child-Pugh B em geral não tiveram bilirrubina, albumina e tempo de protrombina anormais, indicando que poderiam

não ser completamente representativos de indivíduos com compromisso hepático moderado com capacidade metabólica diminuída.

Efeitos da idade, peso corporal, raça e género

A idade, peso corporal, raça e género não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição sistémica a alectinib e M4. A gama de pesos corporais para doentes a participar nos ensaios clínicos é 36,9 – 123 kg. Não existem dados disponíveis em doentes com peso corporal excessivo (> 130 kg) (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogénico de alectinib.

Mutagenicidade

Alectinib não foi mutagénico *in vitro* no teste de mutação bacteriana reversa (Ames), mas induziu um ligeiro aumento em aberrações numéricas no ensaio citogenético *in vitro* em células de Pulmão de Hamster Chinês (CHL) com ativação metabólica, e micronúcleos num ensaio de micronúcleo na medula óssea de rato. O mecanismo de indução de micronúcleos foi a segregação alterada de cromossomas (aneugenicidade), e não um efeito clastogénico nos cromossomas.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de alectinib. Nos estudos gerais de toxicologia não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos. Estes estudos foram efetuados em ratos e macacos, com exposições iguais ou superiores a 2,6 e 0,5 vezes, respetivamente, à exposição humana, medida por área sob a curva (AUC), na dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia.

Teratogenicidade

Alectinib causou toxicidade embrionária e fetal em ratos fêmea e coelhas grávidas. Em ratos fêmeas grávidas, alectinib causou a perda embrionária e fetal total (aborto) em exposições 4,5 vezes da exposição AUC humana e pequenos fetos com ossificação retardada e pequenas anormalidades dos órgãos em exposições 2,7 vezes da exposição AUC humana. Em coelhas grávidas, alectinib causou a perda embrionária e fetal, pequenos fetos e aumento da incidência de variações esqueléticas em exposições 2,9 vezes da exposição AUC humana da dose recomendada.

Outro

O alectinib absorve luz ultravioleta (UV) entre 200 e 400 nm e demonstrou um potencial fototóxico num ensaio de fotosssegurança *in vitro* em cultura de fibroblastos murinos após irradiação UVA.

Órgãos-alvo em ratos e macacos em exposições clinicamente relevantes nos estudos de toxicologia de dose repetida incluíram, mas não se limitaram ao sistema eritroide, trato gastrointestinal e sistema hepatobiliar.

Foi observada morfologia alterada de eritrócitos em exposições iguais ou superiores a 10-60% da exposição humana por AUC na dose recomendada. Foi observada extensão da zona proliferativa na mucosa gastrointestinal (GI) em ambas as espécies com exposições iguais ou superiores a 20-120% da AUC da exposição humana na dose recomendada. Foi observado aumento da fosfatase alcalina hepática (ALP) e bilirrubina direta, bem como vacuolação/degeneração/necrose do epitélio do ducto biliar e alargamento/necrose focal de hepatócitos em ratos e/ou macacos, com exposições iguais ou superiores a 20-30% da exposição humana por AUC na dose recomendada.

Um efeito hipotensor ligeiro tem sido observado em macacos, com exposições próximas das clinicamente relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada
Hidroxipropilcelulose
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio
Carmelose de cálcio

Invólucro da cápsula

Hipromelose
Carragenina
Cloreto de potássio
Dióxido de titânio (E171)
Amido de milho
Cera de carnaúba

Tinta de impressão

Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Laca de alumínio carmim de índigo (E132)
Cera de carnaúba
Shellac branco
Monooleato de glicerilo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Frascos

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Alu/PVC/Alu) contendo 8 cápsulas por blister.
Tamanho da embalagem: 224 (4 embalagens de 56) cápsulas.

Frasco HDPE com tampa resistente a crianças e um exsicante integrado.
Tamanho da embalagem: 240 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de fevereiro de 2017
Data da última renovação: 15 de julho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

2 de agosto de 2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricant responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM SECUNDÁRIA PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas
alectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e sódio. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

224 (4 embalagens de 56) cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1169/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas
alectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e sódio. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

56 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1169/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas
alectinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM SECUNDÁRIA PARA FRASCOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas
alectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e sódio. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

240 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1169/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alecensa 150 mg cápsulas
alectinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e sódio. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

240 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1169/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Alecensa 150 mg cápsulas alectinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Alecensa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Alecensa
3. Como tomar Alecensa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alecensa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alecensa e para que é utilizado

O que é Alecensa

Alecensa é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa alectinib.

Para que é utilizado Alecensa

Alecensa é utilizado no tratamento de adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado “cancro de pulmão de não-pequenas células” (CPNPC). É utilizado se o seu cancro do pulmão:

- é “ALK-positivo” – isto significa que as células do seu cancro têm um defeito num gene que produz uma enzima chamada ALK (cinase do linfoma anaplásico). Ver “Como funciona Alecensa” abaixo
- e avançado.

Alecensa pode-lhe ser receitado como primeiro tratamento do cancro do pulmão ou se tiver sido previamente tratado com um fármaco contendo “crizotinib”.

Como funciona Alecensa

Alecensa bloqueia a ação de uma enzima chamada “tirosina cinase do ALK”. Formas alteradas desta enzima (devido a um defeito no gene que a produz) ajudam a estimular o crescimento das células do cancro. Alecensa pode também atrasar ou parar o crescimento do seu cancro. Pode também ajudar a diminuir o tamanho do seu cancro.

Caso tenha alguma questão sobre o como funciona Alecensa ou sobre a razão pela qual este medicamento lhe foi prescrito, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Alecensa

Não tome Alecensa

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Alecensa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Alecensa:

- se alguma vez teve problemas como buracos (perfuração) no estômago ou nos intestinos, ou se tem doenças que causem inflamação no abdómen (diverticulite), ou se o cancro se tiver espalhado dentro do abdómen (metástases). É possível que Alecensa possa aumentar o risco de ter buracos na sua parede gastrointestinal.
- se tem um problema hereditário chamado de "intolerância à galactose", "deficiência de lactase congénita" ou "má-absorção de glucose-galactose".

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Alecensa.

Informe imediatamente o seu médico após ter tomado Alecensa:

- se sentir dor de estômago ou abdominal forte, febre, arrepios, náuseas, vômitos, ou rigidez ou inchaço abdominal, dado que estes podem ser sintomas de um buraco na sua parede gastrointestinal.

Alecensa pode causar efeitos indesejáveis sobre os quais precisa de informar o seu médico imediatamente. Estes incluem:

- lesões no fígado (hepatotoxicidade). O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue antes de iniciar o tratamento e, em seguida, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e depois com menos frequência. Isto é feito para verificar que não tem problemas de fígado enquanto estiver a tomar Alecensa. Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sinais: amarelecimento da pele ou parte branca dos olhos, dor no lado direito do estômago, urina escura, comichão na pele, falta de apetite, náuseas e vômitos, sensação de cansaço, hemorragias ou contusões mais facilmente do que o normal.
- batimento cardíaco lento (bradicardia).
- inflamação nos pulmões (pneumonite) – Alecensa pode causar inchaço (inflamação) dos pulmões grave ou que o coloca em risco de vida durante o tratamento. Os sinais podem ser semelhantes ao do seu cancro do pulmão. Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sinais novos ou agravados incluindo dificuldade respiratória, falta de ar, ou tosse com ou sem muco, ou febre.
- dor muscular severa, sensibilidade e fraqueza (mialgia). O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue pelo menos a cada 2 semanas durante o primeiro mês e conforme necessário durante o tratamento com Alecensa. Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais novos ou agravamento de problemas musculares, incluindo dor muscular inexplicável ou dor muscular persistente, sensibilidade ou fraqueza.
- destruição anormal dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica). Informe imediatamente o seu médico se se sentir cansado, fraco ou com falta de ar.

Tenha atenção a estes efeitos enquanto estiver a tomar Alecensa. Ver "Efeitos indesejáveis" na secção 4 para mais informação.

Sensibilidade à luz solar

Não se exponha ao sol, por um longo período de tempo, enquanto estiver a tomar Alecensa e nos 7 dias após parar. É necessário aplicar protetor solar e protetor solar labial com fator de proteção solar (SPF) de 50 ou superior para ajudar a prevenir queimaduras solares.

Análises e exames

Enquanto estiver a tomar Alecensa o seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue antes de iniciar o tratamento, em seguida, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e, depois, com menos frequência. Isto é feito para verificar que não tem problemas hepáticos ou musculares ao tomar Alecensa.

Crianças e adolescentes

Alecensa não foi estudado em crianças e adolescentes. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Alecensa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos não sujeitos a receita médica. Isto deve-se ao facto de Alecensa poder afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Alecensa atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes fármacos:

- digoxina, um fármaco usado para tratar problemas cardíacos
- etexilato de dabigatran, um fármaco usado para tratar coágulos sanguíneos
- metotrexato, um fármaco usado para tratar inflamação grave das articulações, cancro e a doença de pele psoríase
- nilotinib, um fármaco usado para tratar certos tipos de cancro
- lapatinib, um fármaco usado para tratar certos tipos de cancro da mama
- mitoxantrona, um fármaco usado para tratar certos tipos de cancro ou esclerose múltipla (uma doença que afeta o sistema nervoso central que danifica o revestimento que protege os nervos)
- everolimus, um fármaco usado para tratar certos tipos de cancro ou usado para evitar que o sistema imune rejeite um órgão transplantado
- sirolimus, um fármaco usado para evitar que o sistema imune rejeite órgão transplantado
- topotecano, um fármaco usado para tratar certos tipos de cancro
- medicamentos usados no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida/vírus da imunodeficiência humana (SIDA/HIV) (por exemplo, ritonavir, saquinavir)
- medicamentos usados para tratar infeções. Estes incluem medicamentos que tratam infeções fúngicas (antifúngicos como cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) e medicamentos que tratam certos tipos de infeções bacterianas (antibióticos como a telitromicina)
- erva de São João, uma planta medicinal usada no tratamento da depressão
- medicamentos usados para parar convulsões ou ataques (antiepiléticos como fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital)
- medicamentos usados no tratamento da tuberculose (por exemplo, rifampicina, rifabutina)
- nefazodona, um medicamento usado no tratamento da depressão

Contracetivos orais

Se tomar Alecensa enquanto usa contracetivos orais, os contracetivos orais podem ser menos eficazes.

Alecensa com alimentos e bebidas

Informe o seu médico ou farmacêutico se beber sumo de toranja ou comer toranja ou laranja-de-sevilha durante o tratamento com Alecensa, porque estes podem alterar a quantidade de Alecensa no seu sangue.

Contraceção, gravidez e amamentação – informação para mulheres

Contraceção – informação para mulheres

- Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Se for capaz de engravidar, deve utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento. Fale com o seu médico sobre os métodos

adequados de contraceção para si e para o seu parceiro. Se tomar Alecensa enquanto usa contraceptivos orais, os contraceptivos orais podem ser menos eficazes

Gravidez

- Não tome Alecensa se estiver grávida. Isto deve-se ao facto de poder prejudicar o seu bebé.
- Se engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento ou durante os 3 meses após a toma da última dose, informe o seu médico imediatamente.

Amamentação

- Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. Isto deve-se ao facto de se desconhecer se Alecensa pode passar para o leite materno e poderá por isso prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tome especial atenção quando conduz ou utiliza máquinas, pois pode ter distúrbios visuais ou batimento cardíaco lento ou pressão arterial baixa, acompanhados por exemplo, por desmaios ou tonturas.

Alecensa contém lactose

Alecensa contém lactose (um tipo de açúcar). Se tiver sido informado pelo seu médico que não pode tolerar ou digerir alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Alecensa contém sódio

Este medicamento contém 48 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) por dose diária recomendada (1200 mg). Isto é equivalente a 2,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar Alecensa

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose recomendada é de 4 cápsulas (600 mg) duas vezes ao dia.
- Isto significa tomar um total de 8 cápsulas (1200 mg) a cada dia.

Se tiver problemas graves de fígado antes de iniciar o seu tratamento com Alecensa:

- A dose recomendada é de 3 cápsulas (450 mg) duas vezes ao dia.
- Isto significa que toma no total 6 cápsulas (900 mg) por dia.

Por vezes, o seu médico pode reduzir a dose, interromper o tratamento por um tempo curto ou interromper o tratamento por completo se não se sentir bem.

Como tomar

- Alecensa é tomado oralmente. Engula cada cápsula inteira. Não abra ou dissolva as cápsulas.
- Tem de tomar Alecensa com alimentos

Se vomitar após tomar Alecensa

Se vomitar depois de tomar uma dose de Alecensa, não tome uma dose extra, basta tomar a próxima dose à hora habitual.

Se tomar mais Alecensa do que deveria

Se tomar mais Alecensa do que deveria, fale com um médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento e este folheto consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Alecensa

- Se faltarem mais de 6 horas até à próxima dose, tome a dose em falta assim que se lembrar.
- Se faltarem menos de 6 horas até à próxima dose, não tome a dose em falta. Em seguida, tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Alecensa

Não pare de tomar este medicamento antes de falar com o seu médico. É importante tomar Alecensa duas vezes ao dia durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos podem ocorrer com este medicamento.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis. O seu médico pode reduzir a dose, interromper o tratamento por um tempo curto ou interromper o tratamento por completo:

- Sinais novos ou em agravamento, incluindo dificuldade em respirar, falta de ar, tosse com ou sem muco, ou febre - os sinais podem ser semelhantes ao do seu cancro do pulmão (sinais de potencial inflamação pulmonar – pneumonite). Alecensa pode causar inflamação grave dos pulmões ou com risco de vida durante o tratamento.
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, dor no lado direito do estômago, urina escura, comichão na pele, falta de apetite, náuseas e vômitos, sensação de cansaço, hemorragias ou contusões mais facilmente do que o normal (sinais de potencial lesão hepática).
- Sinais novos ou de agravamento de lesão muscular, incluindo dor muscular inexplicável ou dor muscular persistente, sensibilidade ou fraqueza (sinais de potencial lesão muscular).
- Desmaios, tonturas e pressão arterial baixa (sinais de potencial batimento cardíaco lento).
- Sensação de cansaço, fraqueza ou falta de ar (sinais potenciais de uma destruição anormal dos glóbulos vermelhos, conhecida como anemia hemolítica).

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- resultados alterados em análises ao sangue para verificar se há problemas de fígado (níveis elevados de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina)
- resultados alterados em exames de sangue para verificar lesão muscular (elevado nível de creatinina fosfoquinase)
- sentir cansaço, fraqueza ou falta de ar devido a uma redução do número de glóbulos vermelhos, conhecida por anemia

- vômitos - se vomitar depois de tomar uma dose de Alecensa, não tome uma dose adicional, basta tomar a próxima dose à hora habitual
- prisão de ventre
- diarreia
- náuseas
- problemas com os olhos, incluindo visão turva, perda de visão, pontos negros ou manchas brancas na visão e ver em duplicado
- erupção cutânea
- inchaço causado pela acumulação de líquido no corpo (edema)
- aumento de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- resultados alterados em exames de sangue para verificar a função renal (elevado nível de creatinina)
- resultados alterados em análises ao sangue para verificar afeções hepáticas ou afeções ósseas (elevado nível de fosfatase alcalina)
- inflamação da mucosa da boca
- sensibilidade à luz solar - não se exponha ao sol, por um longo período de tempo, enquanto estiver a tomar Alecensa e nos 7 dias após parar. Precisa aplicar protetor solar e protetor solar labial com Fator de Proteção Solar 50 ou superior para ajudar a prevenir queimaduras solares
- alteração no paladar
- problemas nos rins, incluindo rápida perda da função renal (leão renal aguda).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Alecensa

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no blister ou frasco após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Se Alecensa for acondicionado em blister, conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Se Alecensa for acondicionado em frascos, conservar na embalagem de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alecensa

- A substância ativa é alectinib. Cada cápsula contém cloridrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib.
- Os outros componentes são:
 - *Conteúdo da cápsula:* lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Alecensa contém lactose”), hidroxipropilcelulose, laurilsulfato de sódio (ver secção 2 “Alecensa contém sódio”), estearato de magnésio e carmelose de cálcio
 - *Invólucro da cápsula:* hipromelose, carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio (E171), amido de milho e cera de carnaúba
 - *Tinta de impressão:* óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), laca de alumínio índigo-carmim (E132), cera de carnaúba, shellac branco e monooleato de glicerilo.

Qual o aspeto de Alecensa e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Alecensa são brancas, com a impressão “ALE” em tinta preta na cabeça e a impressão “150 mg” a tinta preta no corpo.

As cápsulas são fornecidas em blisters e estão disponíveis em cartonagens contendo 224 cápsulas (4 embalagens de 56). As cápsulas também estão disponíveis em frascos de plástico contendo 240 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em agosto de 2022.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.