Alecensa®

(cloridrato de alectinibe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Cápsulas duras de 150 mg

Alecensa® **Roche**

cloridrato de alectinibe

APRESENTAÇÕES

Alecensa® 150 mg em embalagens que contém 224 cápsulas duras (4 cartuchos que contém 56 cápsulas duras cada um).

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

Princípio ativo: 150 mg de alectinibe (equivalente a 161,3 mg de cloridrato de alectinibe).

Excipientes: lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, carmelose cálcica, hiprolose e estearato de magnésio.

Cápsula dura: hipromelose, carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio, amido e cera de carnaúba.

1. INDICAÇÕES

Tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático

Alecensa® está indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático.

Alecensa® está indicado para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele.

Tratamento adjuvante de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) após cirurgia

Alecensa® está indicado para o tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase do linfoma anaplásico (ALK) no estágio IB (tumores ≥ 4 cm) até IIIA.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de pulmão de não pequenas células metastático ALK positivo em pacientes não tratados previamente

A segurança e a eficácia de **Alecensa®** foram avaliadas em um estudo clínico aberto Fase III randomizado global (BO28984, ALEX) em pacientes que apresentam CPNPC positivo para ALK metastático ou localmente avançado, não tratados previamente. Foi exigida positividade no teste central realizado por imuno-histoquímica (IHQ) Ventana anti-ALK (D5F3) para a expressão da proteína ALK de amostras de tecidos de todos os pacientes antes da randomização para o estudo.

No total, 303 pacientes foram incluídos no estudo Fase III, sendo 151 pacientes randomizados para o braço crizotinibe e 152 pacientes randomizados para o braço de **Alecensa®**, via oral, na dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia**.**

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* [Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia]) PS (*Performance Status [Status de performance]*) (0/1 *versus* 2), raça (asiática vs. não asiática) e metástases no sistema nervoso central (SNC) no período basal (sim *versus* não) foram os fatores de estratificação para randomização. O desfecho primário do estudo foi a superioridade de **Alecensa®** *versus* crizotinibe com base na sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com avaliação do investigador que utilizou os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1. Características demográficas basais e características da doença para **Alecensa®** foram idade mediana de 58 anos (54 anos para crizotinibe), 55%

do sexo feminino (58% para crizotinibe), 55% não asiáticos (54% para crizotinibe), 61% sem histórico de tabagismo (65% para crizotinibe), 93% ECOG PS de 0 ou 1 (93% para crizotinibe), 97% com doença em estágio IV (96% para crizotinibe), 90% de histologia com adenocarcinoma (94% para crizotinibe), 40% com metástases no SNC no período basal (38% para crizotinibe) e 17% que haviam recebido radioterapia prévia para SNC (14% para crizotinibe).

O estudo atingiu seu desfecho primário na análise primária. Dados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador (INV) e pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) são mostradas nas Figuras 1 e 2. Adicionalmente, a plotagem de Kaplan-Meier da análise final de Sobrevida Global é apresentada na Figura 3.

Tabela 1. Resumo dos resultados de eficácia do estudo BO28984 (ALEX).

	crizotinibe N=151	**Alecensa®** N=152
Duração da mediana de acompanhamento (meses)‡	23,3 (intervalo de 0,3 – 123,5)	53,5 (intervalo de 0,5 – 126,8)
Parâmetro primário de eficácia		
SLP (INV)† Número de pacientes com evento N (%) Mediana (meses) [IC de 95%]	 102 (68%) 11,1 [9,1; 13,1]	 62 (41%) NE [17,7; NE]
RR [IC de 95%] Valor de p *log-rank* estratificado	0,47 [0,34, 0,65] p < 0,0001	
Parâmetros secundários de eficácia		
SLP (CRI) * † Número de pacientes com evento N (%) Mediana (meses) [IC de 95%]	 92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	 63 (41%) 25,7 [19,9; NE]
RR [IC de 95%] Valor de p *log-rank* estratificado	0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001	
Tempo até progressão no SNC (CRI) * † (sem doença progressiva sistêmica prévia**) Número de pacientes com evento N (%)	 68 (45%)	 18 (12%)

RR específica por causa [IC de 95%] Valor de p *log-rank* estratificado	0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001	
Incidência cumulativa em 12 meses de progressão no SNC (CRI) % (IC de 95%)	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
TRO (INV) *,*** † Respondedores N (%) [IC de 95%]	 114 (75,5%) [67,8; 82,1]	 126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Sobrevida global* ‡ Número de pacientes com evento N (%) * Mediana (meses) [IC de 95%]	 73 (48,3%) 54,2 [34,6; 75,6]	 76 (50%) 81,1 [62,3; NE]
RR [IC de 95%]	0,78 [0,56; 1,08]	
Duração da resposta (INV)‡ Mediana (meses) IC de 95%	N=115 11,1 [7,9; 13,0]	N=126 42,3 [31,3; 51,3]
SNC-TRO em pacientes com metástases no SNC mensuráveis no período basal† Respondedores SNC N (%) [IC de 95%] SNC-RC N (%) SNC-DR, mediana (meses) IC de 95%	N=22 11 (50,0%) [28,2; 71,8] 1 (5%) 5,5 [2,1, 17,3]	N=21 17 (81,0%) [58,1; 94,6] 8 (38%) 17,3 [14,8, NE]
SNC-TRO em pacientes que apresentam metástases no SNC mensuráveis e não mensuráveis no período basal (CRI)† Respondedores SNC N (%) [IC de 95%] SNC-RC N (%)	N=58 15 (25,9%) [15,3%; 39,0%] 5 (9%)	N=64 38 (59,4%) [46,4%; 71,5%] 29 (45%)

SNC-DR, mediana (meses) IC de 95%.	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

*Parte dos desfechos-chave secundários do teste hierárquico

** Análise de risco concorrente de progressão para SNC, progressão sistêmica e óbito como eventos concorrentes

*** Dois pacientes no braço de crizotinibe e 6 pacientes no braço de alectinibe apresentaram RC

† Dados da análise primária

‡ Dados da análise final de Sobrevida Global, que foi conduzida após 149 mortes terem ocorrido

IC = intervalo de confiança; SNC = sistema nervoso central; RC = resposta completa; DR = duração da resposta; RR = razão de risco; CRI = Comitê de Revisão Independente; INV = investigador; NE = não estimado; TRO = taxa de resposta objetiva e SLP = sobrevida livre de progressão.

A magnitude do benefício em SLP foi constante para pacientes que apresentam metástases no SNC no período basal (RR=0,40, IC de 95%: 0,25 - 0,64, SLP mediana para **Alecensa®** = NE, IC de 95% - 9,2-NE, SLP mediana para crizotinibe = 7,4 meses, IC de 95%: 6,6 - 9,6) e sem metástases no SNC no período basal (RR = 0,51, IC de 95%: 0,33 - 0,80, SLP mediana para **Alecensa®** = NE, IC de 95%: NE, SLP mediana para crizotinibe = 14,8 meses, IC de 95%:10,8-20,3), indicando benefício de **Alecensa®** em relação a crizotinibe nos dois subgrupos.

Figura 1. Plotagem de Kaplan-Meier de SLP avaliada pelo investigador no estudo clínico BO28984 (ALEX).

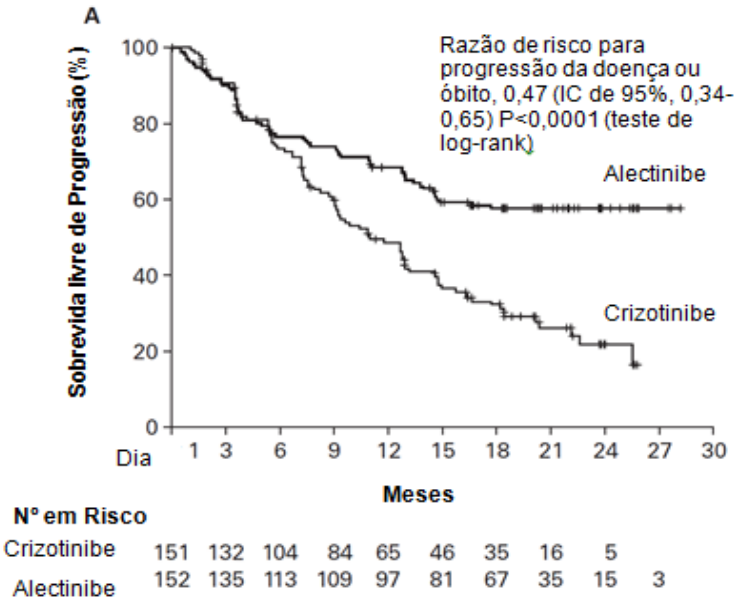


Figura 2. Plotagem de Kaplan-Meier de SLP avaliada pelo CRI no estudo clínico BO28984 (ALEX).

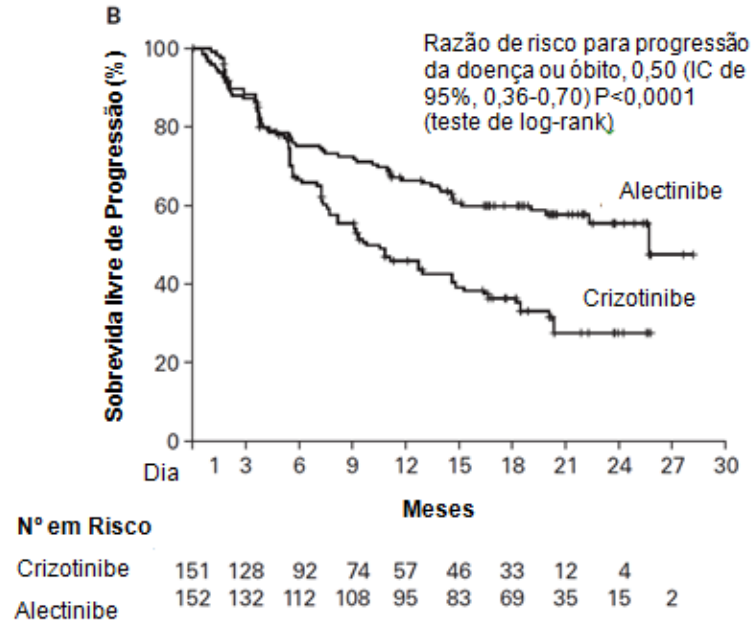
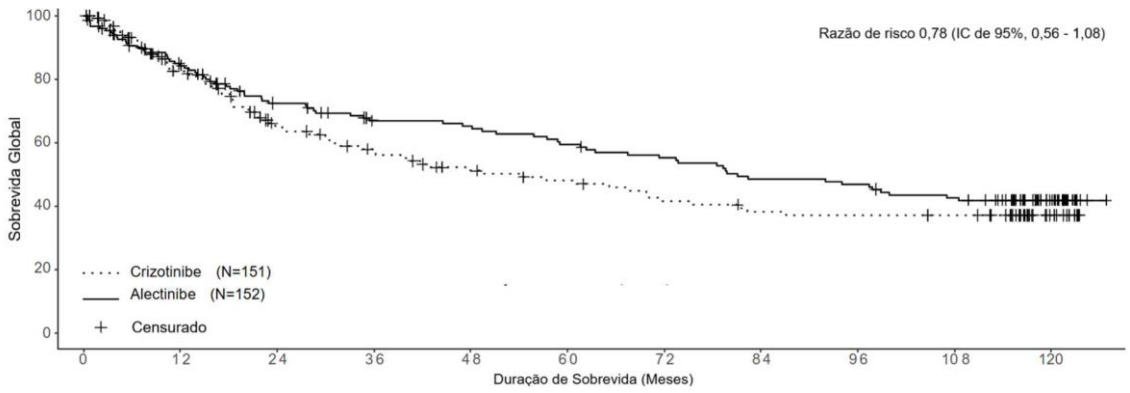


Figura 3. Plotagem de Kaplan-Meier da Sobrevida Global no estudo BO28984 (ALEX)



CPNPC ALK positivo avançado em pacientes tratados previamente com crizotinibe

A segurança e a eficácia de **Alecensa®** em pacientes com CPNPC ALK positivo tratados previamente com crizotinibe foram avaliadas em dois estudos clínicos Fase I/II (NP28761 e NP28673).

O estudo NP28761 foi um estudo Fase I/II de braço único, multicêntrico, conduzido em pacientes com CPNPC ALK positivo avançado que haviam progredido previamente durante tratamento com crizotinibe. Adicionalmente ao crizotinibe, os pacientes poderiam ter recebido tratamento prévio com quimioterapia. No total, 87 pacientes foram incluídos na parte da fase II do estudo e receberam **Alecensa®** via oral na dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia.

O desfecho primário foi avaliar a eficácia de **Alecensa®** por taxa de resposta objetiva (TRO) de acordo com avaliação utilizando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1.

Os dados demográficos dos pacientes foram compatíveis com os de uma população com CPNPC ALK positivo. As características demográficas da população total do estudo foi 84% de brancos, 8% de asiáticos, 55% do sexo feminino e uma mediana de idade de 54 anos. A maioria dos pacientes não apresentava história de tabagismo (62%). O estado de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* [Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia]) no período basal era 0 ou 1 em 90% dos pacientes e 2 em 10% dos pacientes. No momento da inclusão no estudo, 99% dos pacientes apresentavam doença em estágio IV,

60% apresentavam metástases cerebrais e, em 94% dos pacientes, os tumores foram classificados como adenocarcinoma. Entre os pacientes incluídos no estudo, 26% haviam progredido previamente durante tratamento apenas com crizotinibe e 74% haviam progredido previamente durante tratamento com crizotinibe e quimioterapia.

Tabela 2. Resumo de eficácia a partir do estudo NP28761

	NP28761 **Alecensa® 600 mg** **duas vezes ao dia** **N=87**
Duração mediana do acompanhamento (meses)	17 (intervalo de 1 – 29)
Parâmetros primários de eficácia	
TRO (CRI) em população RE	N = 67[a]
Respondedores N (%)	35 (52,2%)
[IC de 95%]	[39,7%, 64,6%]
Parâmetros secundários de eficácia	
DR (CRI)	N = 35
Número de pacientes com eventos N (%)	20 (57,1%)
Mediana (meses)	14,9
[IC de 95%]	[6,9, NE]
SLP (CRI)	N = 87
Número de pacientes com eventos N (%)	58 (66,7)
Duração mediana (meses)	8,2
[IC de 95%]	[6,3, 12,6]
Parâmetros exploratórios de eficácia	
TCD (CRI) em População RE[b]	N = 67[a]
RC+RP+DE[c]	53 (79,1%)
[IC de 95%]	[67,4%, 88,1%]

IC = intervalo de confiança; DR = duração da resposta; TCD = taxa de controle de doença; CRI = comitê de revisão independente; NE = não estimado; TRO = taxa de resposta objetiva; SLP = sobrevida livre de progressão; RE = resposta passível de avaliação; RC = resposta completa; RP = resposta parcial e DE = doença estável.

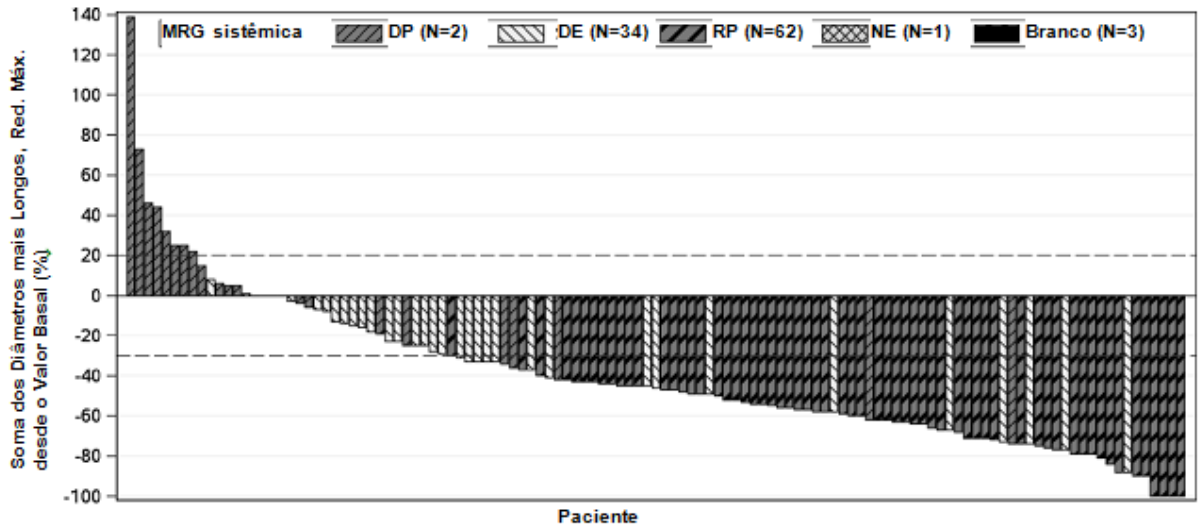
[a] 20 pacientes não apresentavam doença mensurável no período basal de acordo com o CRI e não foram incluídos na população passível de avaliação de resposta pelo CRI.

[b] Análise exploratória definida depois do fechamento do banco de dados.

[c] TCD calculado que inclui todos os pacientes que atingiram uma melhor resposta global (MRG) de DE (duração mínima de cinco semanas, de acordo com a Carta do CRI).

Como mostrado na plotagem em cascata na Figura 4, a maioria dos pacientes apresentou redução do volume tumoral em suas lesões-alvo definidas, conforme avaliação do CRI de acordo com RECIST 1.1.

Figura 4. Plotagem em cascata da soma dos maiores diâmetros de lesões-alvo – melhor alteração relativa ao valor basal sombreada pela melhor resposta global (CRI) a partir do estudo NP28761



MRG = melhor resposta global, DP = doença progressiva, DE = doença estável, RP = resposta parcial e NE = não estimado.

Qualidade de vida (QoL)

Dos itens de QoL analisados (QLQ-C30 e QLQ-LC13), melhoras clinicamente significativas (alteração relativa ao valor basal ≥ 10 pontos) foram observadas nas subescalas de Estado Geral de Saúde, Desempenho Emocional, Desempenho Social, Fadiga e Dor.

O estudo NP28673 foi um estudo Fase I / II de braço único, internacional, multicêntrico, conduzido em pacientes que apresentam CPNPC ALK positivo que haviam progredido anteriormente em tratamento com crizotinibe. Além de crizotinibe, os pacientes poderiam ter recebido tratamento prévio com quimioterapia. No total, 138 pacientes foram incluídos na parte da fase II do estudo e receberam **Alecensa®** via oral na dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia.

O desfecho primário foi avaliar a eficácia de **Alecensa®** por TRO de acordo com a avaliação do CRI central que utilizou RECIST 1.1 na população geral (com e sem exposição prévia a tratamentos quimioterápicos citotóxicos). O desfecho coprimário foi avaliar a TRO de acordo com avaliação do CRI central que utilizou RECIST 1.1 em pacientes que apresentam exposição prévia a tratamentos quimioterápicos.

Os dados demográficos dos pacientes foram compatíveis com os de uma população com CPNPC ALK positivo. As características demográficas da população total do estudo foram: 67% brancos, 26% asiáticos, 56% do sexo feminino e a mediana de idade foi de 52 anos. A maioria dos pacientes não apresentava história de tabagismo (70%). O estado de desempenho ECOG no período basal era 0 ou 1 em 91% dos pacientes e 2 em 9 % dos pacientes. No momento da inclusão no estudo, 99% dos pacientes apresentavam doença em estágio IV, 61% apresentavam metástases cerebrais e, em 96% dos pacientes, os tumores foram classificados como adenocarcinoma. Entre os pacientes incluídos no estudo, 20% haviam progredido previamente durante tratamento apenas com crizotinibe e 80% haviam progredido previamente durante tratamento com crizotinibe e quimioterapia.

Tabela 03. Resumo de eficácia a partir do estudo NP28673.

	NP28673 **Alecensa® 600 mg duas vezes ao dia** **N=138**
Duração mediana de acompanhamento (meses)	21 (intervalo de 1 – 30)
Parâmetros primários de eficácia	
TRO (CRI) em população RE Respondedores N (%) [IC de 95%]	N=122[a] 62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]
TRO (CRI) em pacientes tratados previamente com quimioterapia Respondedores N (%) [IC de 95%]	N = 96 43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]
Parâmetros secundários de eficácia	
DR (CRI) Número de pacientes com eventos N (%) Mediana (meses) [IC de 95%]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2, 24,9]
SLP (CRI) Número de pacientes com eventos N (%) Duração mediana (meses) [IC de 95%]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6, 12,8]
Parâmetro exploratório de eficácia	
TCD (CRI) em população RE[b] RC + RP + DE[c] [IC de 95%]	N = 122[a] 96 (78,7%) [70,4%, 85,6%]

IC = intervalo de confiança; DR = duração da resposta; TCD = taxa de controle de doença; CRI = comitê de revisão independente; NE = não estimado; TRO = taxa de resposta objetiva; SLP = sobrevida livre de progressão; RE = resposta passível de avaliação; DE = doença estável; RC = resposta completa e RP = resposta parcial.

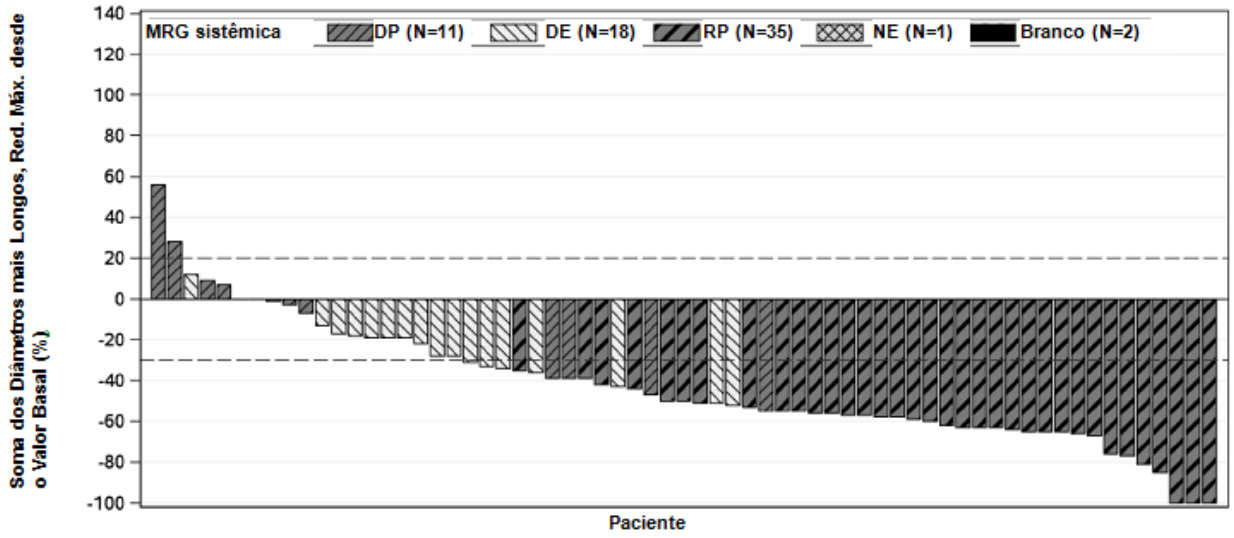
[a] Dezesseis pacientes não apresentavam doença mensurável no período basal de acordo com o CRI e não foram incluídos na população passível de avaliação de resposta pelo CRI.

[b] Análise exploratória definida depois do fechamento do banco de dados.

[c] TCD calculada que incluiu todos os pacientes que atingiram uma melhor resposta global (MRG) de DE (duração mínima de cinco semanas de acordo com a Carta do CRI).

Como mostrado na plotagem em cascata na Figura 5, a maioria dos pacientes apresentou redução do volume tumoral de suas lesões-alvo definidas, conforme avaliação do CRI de acordo com o RECIST 1.1.

Figura 5. Plotagem em cascata da soma dos maiores diâmetros de lesões-alvo – melhor alteração relativa ao valor basal sombreada pela melhor resposta global (CRI) a partir do estudo NP28673



MRG= melhor resposta global, DP = doença progressiva, DE = doença estável, RP = resposta parcial, NE = não estimado.

Um resumo das análises agrupadas dos desfechos do sistema nervoso central (SNC) baseadas em RECIST (CRI) realizadas em pacientes que apresentam lesões do SNC mensuráveis no período basal (N=50), incluídos na fase II do NP28761 e do NP28673, é apresentado na tabela a seguir.

Tabela 4. Resumo da análise agrupada para desfechos do SNC a partir dos estudos NP28761 e NP28673

Parâmetros do SNC (NP28761 e NP28673)	**Alecensa® 600 mg duas vezes ao dia**
Pacientes com lesões mensuráveis do SNC no período basal	N = 50
TRO SNC (CRI)	
Respondedores (%)	32 (64,0%)
[IC de 95%]	[49,2%, 77,1%]
Resposta completa	11 (22,0%)
Resposta parcial	21 (42,0%)
TCD SNC (CRI)	
RC+RP+DE[a]	45 (90,0%)
[IC de 95%]	[78,2%, 96,7%]
SNC DR (CRI)	N=32
Número de pacientes com eventos (%)	18 (56,3%)
Mediana (meses)	11,1
[IC de 95%]	[7,6; NE]

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; TCD = taxa de controle de doença; DR = duração da resposta; CRI = comitê de revisão independente; NE = não estimado; TRO = taxa de resposta objetiva; RP = resposta parcial;

DE = doença estável.

[a]TCD calculada que incluiu todos os pacientes que atingiram uma melhor resposta global (MRG) de DE (duração mínima de 5 semanas de acordo com a Carta do CRI).

Na fase II dos estudos NP28761 e do NP28673, em 136 pacientes incluídos, com lesões mensuráveis e/ou não mensuráveis do SNC no período basal, a taxa de resposta completa do SNC foi de 28,7%. Uma resposta parcial do SNC não pode ser estabelecida em lesões do SNC não mensuráveis de acordo com RECIST. A taxa de controle da doença no SNC foi de 86,0% [IC de 95% (79,1, 91, 4)].

Tratamento Adjuvante de CPNPC ALK-positivo após ressecção

A eficácia de **Alecensa®** no tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC ALK-positivo após ressecção completa do tumor foi estabelecida em um estudo clínico global randomizado aberto de Fase III (BO40336; ALINA). Os pacientes elegíveis deveriam ter CPNPC Estágio IB (tumores ≥ 4 cm) - IIIA de acordo com o Sistema de Estadiamento da *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* [União para o Controle Internacional do Câncer/Comitê Conjunto Americano de Câncer] (UICC/AJCC), 7ª Edição, com doença ALK-positiva identificada por um teste de ALK realizado localmente ou com a marcação CE realizado centralmente pelo ensaio de imuno-histoquímica (IHC)

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber **Alecensa®** ou quimioterapia à base de platina após a ressecção do tumor. A randomização foi estratificada por raça (asiática e não asiática) e estágio da doença. **Alecensa®** foi administrado na dose oral recomendada de 600 mg duas vezes ao dia durante um total de 2 anos, ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A quimioterapia à base de platina foi administrada por via intravenosa durante 4 ciclos, com ciclos de 21 dias, de acordo com um dos seguintes regimes:

- Cisplatina 75 mg/m2 no Dia 1 mais vinorelbina 25 mg/m2 nos Dias 1 e 8
- Cisplatina 75 mg/m2 no Dia 1 mais gencitabina 1250 mg/m2 nos Dias 1 e 8
- Cisplatina 75 mg/m2 no Dia 1 mais pemetrexede 500 mg/m2 no Dia 1

No caso de intolerância a um regime baseado em cisplatina, a carboplatina foi administrada em vez da cisplatina nas combinações acima em uma dose de área sob curva da concentração plasmática livre de carboplatina versus tempo (AUC) de 5 mg/mL/min ou 6 mg/mL/min.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de doença (SLD), conforme avaliado pelo investigador. A SLD foi definida como o tempo desde a data da randomização até a data da ocorrência de qualquer um dos seguintes: primeira recorrência documentada da doença, novo CPNPC primário ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Os desfechos de eficácia secundários e exploratórios foram a sobrevida global (SG) e o tempo até a recorrência no SNC ou morte (SNC-SLD).

Foram estudados 257 pacientes no total; 130 pacientes foram randomizados para o braço de **Alecensa®** e 127 pacientes foram randomizados para o braço da quimioterapia. No geral, a idade mediana foi de 56 anos (intervalo: 26 a 87), 24% tinham ≥ 65 anos, 52% eram do sexo feminino, 56% eram asiáticos, 60% nunca foram fumantes, 53% tinham índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) de 0, 10% dos pacientes tinham doença em estágio IB, 36% tinham estágio II e 54% tinham doença em estágio IIIA.

ALINA demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na SLD para pacientes tratados com **Alecensa®** em comparação com pacientes tratados com quimioterapia nas populações de pacientes em estágio II-IIIA e estágio IB-IIIA (ITT). Os dados da SG não estavam maduros no momento da análise da SLD, com 2,3% das mortes relatadas em geral. A duração mediana do

acompanhamento da sobrevida foi de 27,8 meses no braço de **Alecensa®** e 28,4 meses no braço da quimioterapia.

Os resultados de eficácia da SLD estão resumidos na Tabela 5 e nas Figuras 6 e 7.

Tabela 5: Resultados de SLD avaliados no estudo ALINA

Parâmetro de Eficácia	**População em Estágios II-IIIA**		**População ITT**	
	Alecensa® N=116	**Quimioterapia N=115**	**Alecensa® N=130**	**Quimioterapia N=127**
Número de Eventos de SLD (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
SLD Mediana, meses (IC de 95%)	NE (NE, NE)	44,4 (27,8; NE)	NE (NE; NE)	41,3 (28,5; NE)
HR Estratificada (IC de 95%)*	0,24 (0,13; 0,45)		0,24 (0,13; 0,43)	
Valor p (log-rank)*	<0,0001		<0,0001	
Taxa Livre de Evento em 2 Anos, % (IC de 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)
Taxa Livre de Evento em 3 Anos, % (IC de 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)

SLD = Sobrevida Livre de Evento; ITT = Intenção de Tratar; IC = Intervalo de Confiança; NE = Não Estimável; HR = Razão de Risco *Estratificado por raça nos Estágios II-IIIA, estratificado por raça e estágio no IB-IIIA.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Evento na População nos Estágios II – IIIA no estudo ALINA

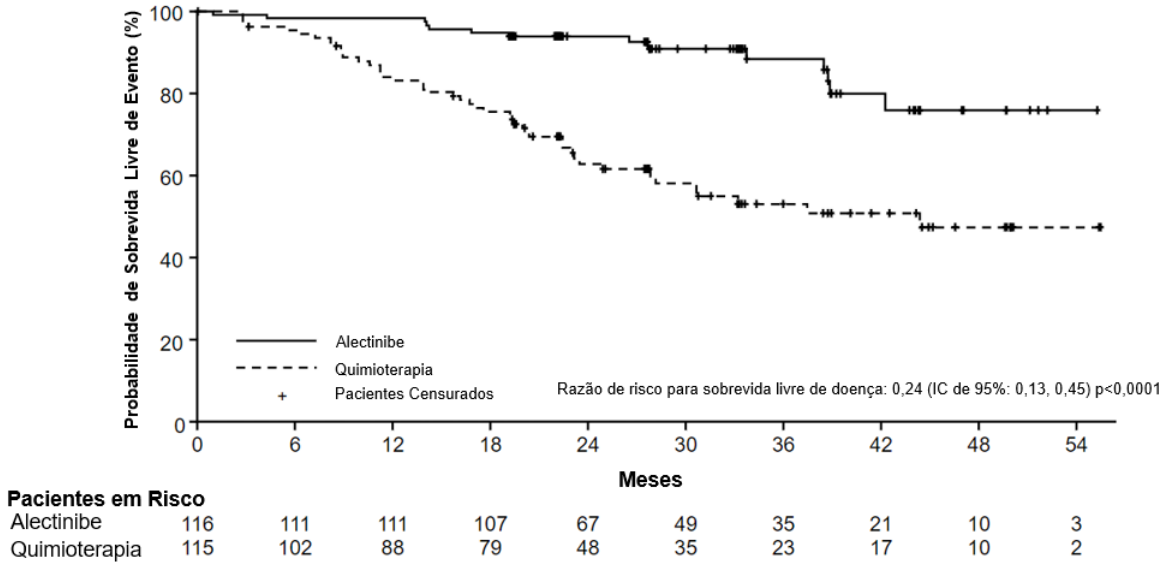
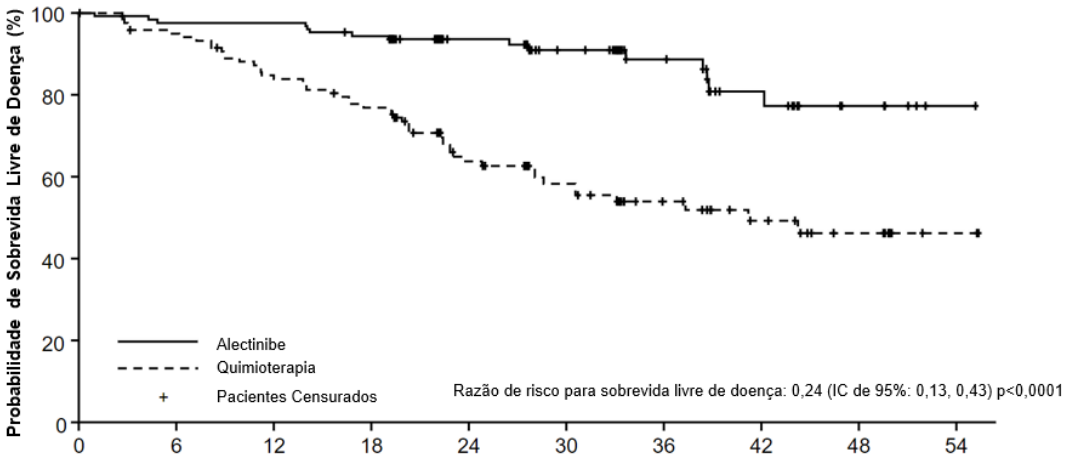


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Doença na População ITT no estudo ALINA



Pacientes em Risco

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

Uma análise exploratória da SLD-SNC para pacientes em tratamento com **Alecensa®** em comparação com pacientes em quimioterapia mostrou uma HR de 0,22 (IC de 95%: 0,08; 0,58) na população ITT. Uma análise exploratória do(s) local(is) de recidiva mostrou que a proporção de pacientes com envolvimento cerebral no momento da recorrência foi de 4 pacientes (3,1%) no braço de **Alecensa®** e 14 pacientes (11,0%) no braço de quimioterapia na população ITT.

Referências bibliográficas

1. Shaw A. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicenter, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 17(2):234-242.

2. Ou S. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol. 2016;34(7):661-8.

3. Peters S., et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377:829-838.

4. Solomon B. ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2023.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Alectinibe é um inibidor altamente seletivo e potente dos receptores tirosina quinase ALK e RET. Em estudos não clínicos, a inibição da atividade de tirosina quinase ALK levou ao bloqueio de vias de sinalização *downstream* que incluem STAT 3 e PI3K/AKT e induz morte celular tumoral (apoptose).

Alectinibe demonstrou atividade *in vitro* e *in vivo* contra formas mutantes de ALK, que incluíram mutações responsáveis pela resistência ao crizotinibe. O principal metabólito de alectinibe (M4) apresentou potência e atividade semelhantes *in vitro*.

Com base nos dados não clínicos, alectinibe não é um substrato da glicoproteína P (P-gp) ou da Proteína

de Resistência ao Câncer de Mama (BCRP), que são transportadores de efluxo na barreira hematoencefálica, e é, portanto, capaz de se distribuir e ser retido dentro do sistema nervoso central. Alectinibe induziu regressão tumoral em modelos não clínicos de xenoenxerto em camundongo, o que inclui atividade antitumoral no cérebro e sobrevida prolongada em modelos de tumor intracraniano em animais.

Propriedades Farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de alectinibe e de seu principal metabólito ativo (M4) foram caracterizados em pacientes que apresentam CPNPC ALK positivo e em indivíduos saudáveis. As médias geométricas (coeficiente de variação %) de C_{max} (concentração máxima), C_{min} (concentração mínima) e ASC_{0-12hr} (área sobre a curva de zero a doze horas) do alectinibe em estado de equilíbrio foram aproximadamente 665 ng/mL (44,3%), 572 ng/mL (47,8%) e 7430 ng*h/mL (45,7%), respectivamente. As médias geométricas de C_{max}, C_{min} e ASC_{0-12h} em estado de equilíbrio do M4 foram aproximadamente 246 ng/mL (45,4 %), 222 ng/mL (46,6 %) e 2810 ng*h/mL (45,9%), respectivamente.

Absorção

Depois da administração oral de 600 mg duas vezes ao dia com alimentos em pacientes que apresentam CPNPC ALK positivo, alectinibe foi rapidamente absorvido, atingiu T_{max} depois de aproximadamente 4 (quatro) a 6 (seis) horas.

O estado de equilíbrio de alectinibe foi atingido em torno do Dia 7 com administração contínua da dosagem de 600mg duas vezes ao dia e permaneceu estável desde então. A razão de acúmulo de médias geométricas estimada por análise da população farmacocinética (PK) para o esquema de 600 mg duas vezes ao dia é 5,6. A análise da população PK apoia a proporcionalidade da dose do alectinibe no intervalo de doses de 300 a 900 mg com alimentos.

A biodisponibilidade absoluta do alectinibe foi de 36,9% (IC de 90%: 33,9%, 40,3%) com alimentos em participantes de pesquisa saudáveis.

Após uma única administração oral de 600 mg com uma refeição rica em gorduras e rica em calorias, a exposição aumentou em 3 vezes em relação às condições de jejum (razão de médias geométricas [IC de 90%] de alectinibe combinado e M4: C_{max}: 3,31 [2,79 – 3,93], ASC_{inf}: 3,11 [2,73 – 3,55].

Distribuição

Alectinibe e seu principal metabólito M4 são altamente ligados às proteínas plasmáticas humanas (> 99%), independentemente da concentração da droga. A média das taxas de concentração no sangue e no plasma humano de alectinibe e M4 *in vitro* é 2,64 e 2,50, respectivamente, em concentrações clinicamente relevantes.

A média geométrica do volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) de alectinibe depois de administração IV foi de 475L, que indicou extensa distribuição para os tecidos.

Metabolismo

Estudos de metabolismo *in vitro* mostraram que a CYP3A4 é a principal isoenzima CYP mediando o alectinibe e seu principal metabólito, M4. Estima-se que contribua com 40% a 50% do metabolismo de alectinibe nos hepatócitos humanos. Resultados do estudo de balanço de massa humano demonstraram que alectinibe e M4 foram as principais moléculas circulantes no plasma, sendo que alectinibe e M4 juntos constituíram aproximadamente 76% da radioatividade total no plasma. A média geométrica da razão metabólito/droga original em estado de equilíbrio é de 0,399.

Eliminação

Após a administração de uma dose única de alectinibe marcado com ^{14}C, administrado via oral em indivíduos saudáveis, a maior parte da radioatividade foi excretada nas fezes (recuperação média de 97,8%, intervalo de 95,6% a 100%) com excreção mínima na urina (recuperação média de 0,46%, intervalo de 0,30% a 0,60%). Nas fezes, 84% e 5,8% da dose foi excretada como alectinibe inalterado ou M4, respectivamente.

Com base em uma análise de população PK, a depuração (*clearance*) aparente (CL/F) de alectinibe foi de 81,9 L/hora. A média geométrica da meia-vida de eliminação individual estimada de alectinibe foi de 32,5 horas. Os valores correspondentes para M4 foram 217 L/hora e 30,7 horas, respectivamente.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Não foram conduzidos estudos, a fim de investigar a farmacocinética de **Alecensa®** nesta população.

População geriátrica

A idade não tem um efeito sobre a exposição a **Alecensa®** (vide item "8. Posologia e Modo de Usar - Instruções Especiais de Posologia").

Insuficiência renal

Quantidades insignificantes de alectinibe e o metabólito ativo M4 são excretados inalterados na urina (< 0,2% da dose). Os dados obtidos em pacientes que apresentam insuficiência renal leve e moderada mostram que a farmacocinética de alectinibe não é afetada de forma significativa na insuficiência renal. Nenhum estudo farmacocinético formal foi conduzido e não foi coletado nenhum dado de população PK em pacientes que apresentam insuficiência renal grave; no entanto, como a eliminação de alectinibe através do rim é insignificante, não é necessário nenhum ajuste de dose na insuficiência renal (vide item "8. Posologia e Modo de Usar - Instruções Especiais de Posologia").

Insuficiência hepática

Como a eliminação de alectinibe dá-se predominantemente por meio do metabolismo no fígado, o comprometimento hepático pode aumentar a concentração plasmática de alectinibe e/ou de seu principal metabólito ativo, o M4. Com base em uma análise farmacocinética populacional, as exposições a alectinibe e M4 foram semelhantes em pacientes que apresentam comprometimento hepático leve (bilirrubina total basal menor ou igual ao limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) basal maior do que LSN ou bilirrubina total basal maior do que 1,0 a 1,5 vez LSN e qualquer AST basal) e função hepática normal (bilirrubina total menor ou igual a LSN e AST menor ou igual a LSN).

Após a administração de uma dose oral única de 300 mg de alectinibe em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a exposição combinada de alectinibe e M4 foi modestamente aumentada em comparação com indivíduos saudáveis (relação da média geométrica [Intervalo de confiança de 90%] para moderado / saudável: Cmax: 1,16 [0,786 - 1,72], $AUC_{inf:}$ 1,36 [0,947 - 1,96]). A administração de uma dose oral única de 300 mg de alectinibe em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) resultou num aumento maior da exposição de alectinibe e M4 comparados com indivíduos saudáveis (relação da média geométrica [intervalo de confiança de 90%] para grave / saudável: C_{max}: 0,981 [0,517 - 1,86], AUC_{inf}: 1,76 [0,984 - 3,15]).

Nenhum ajuste de dose é requerido para **Alecensa®** em pacientes com insuficiência hepática subjacente leve ou moderada. Pacientes com insuficiência hepática subjacente grave devem receber uma dose de 450 mg administradas oralmente, duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg).

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Alecensa®**.

Genotoxicidade

Alectinibe não foi mutagênico *in vitro* no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), mas induziu discreto aumento em aberrações numéricas no ensaio citogenético *in vitro* que utilizou células de Pulmão de Hamster Chinês (CHL) com ativação metabólica e micronúcleos em um teste de micronúcleo em uma medula óssea de rato. O mecanismo da indução de micronúcleo foi de segregação anormal de cromossomos (aneugenicidade), e não um efeito clastogênico sobre os cromossomos.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos clínicos ou não clínicos para avaliar os efeitos de **Alecensa®** na fertilidade. Nos estudos gerais de toxicologia conduzidos em ratos e macacos com exposições equivalentes a 2,6 e 0,5 vezes, respectivamente, à exposição humana (com base na ASC na dose recomendada, de 600 mg duas vezes ao dia) não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos com animais, uma dose maternal de alectinibe equivalente a 2,7 vezes a dose humana recomendada, de 600 mg duas vezes ao dia (com base em ASC) causou perda embriofetal (abortamento), fetos pequenos e aumento da incidência de variações esqueléticas em coelhas prenhes. A mesma dose equivalente administrada a ratas prenhes resultou em fetos pequenos com ossificação retardada e discretas anormalidades dos órgãos.

Outros

Alectinibe absorve a luz UV entre 200 e 400 nm e demonstrou potencial fototóxico em um teste de fotossegurança *in vitro* em cultura de fibroblastos murinos depois de irradiação UVA.

Órgãos-alvo tanto em ratos quanto em macacos com exposições clinicamente relevantes nos estudos de toxicologia de dose repetida incluíam, entre outros, o sistema eritroide, trato gastrintestinal e sistema hepatobiliar.

Foi observada uma morfologia eritrocitária anormal em exposições iguais ou maiores que 10 a 60% da exposição humana por ASC na dose recomendada. A extensão de zona proliferativa em mucosa GI nas duas espécies foi observada em exposições iguais ou maiores do que 20% a 120% da exposição ASC humana na dose recomendada. O aumento da fosfatase alcalina (FA) hepática e da bilirrubina direta, bem como vacuolização/degeneração/necrose do epitélio do ducto biliar e aumento / necrose focal de hepatócitos foi observada em ratos e/ou macacos nas exposições iguais ou maiores do que 20% a 30% da exposição humana por ASC na dose recomendada.

Foi observado um efeito hipotensor discreto em macacos em exposições clinicamente relevantes próximas.

Alectinibe atravessou a barreira hematoencefálica em ratos e foi retido dentro do tecido cerebral, com uma razão de concentração entre SNC e plasma que variou de 0,9 a 1,5, 24 horas depois da administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Alecensa® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a alectinibe ou a quaisquer de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Doença pulmonar intersticial (DPI) / Pneumonite

Casos de DPI/Pneumonite foram reportados em estudos clínicos com **Alecensa®** (vide item "9. Reações Adversas"). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sintomas pulmonares indicativos de pneumonite. **Alecensa®** deve ser imediatamente interrompido em pacientes diagnosticados com DPI/Pneumonite e deve ser definitivamente descontinuado se não for identificada nenhuma outra potencial causa de DPI/Pneumonite (vide item "8. Posologia e Modo de Usar").

Hepatotoxicidade

Elevações na alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) acima de cinco vezes o limite superior do normal (LSN), bem como elevações de bilirrubina maiores do que três vezes o LSN ocorreram em pacientes em estudos clínicos com **Alecensa®** (vide item "9. Reações Adversas"). A maior parte desses eventos ocorreu durante os primeiros três meses de tratamento. Nos estudos clínicos de **Alecensa®**, reportou-se que três pacientes que apresentam elevações graus 3-4 de AST/ALT apresentavam lesão hepática induzida por droga. Elevações concomitantes de ALT ou AST maiores ou iguais a três vezes o LSN e de bilirrubina total maiores ou iguais a duas vezes o LSN com fosfatase alcalina normal ocorreram em 1 paciente tratado em estudos clínicos com **Alecensa®**.

Função hepática, o que inclui ALT, AST e bilirrubina total deve ser monitorada no período basal e depois a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento. Depois, o monitoramento deve ocorrer periodicamente, porque os eventos podem ocorrer depois dos três meses, com testes mais frequentes em pacientes que desenvolverem elevações de transaminase e bilirrubina. Com base na severidade da reação adversa à droga, suspenda **Alecensa®** e reinicie com uma dose reduzida ou descontinue definitivamente **Alecensa®**, conforme descrito na Tabela 07 (vide item "8. Posologia e Modo de Usar").

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 2 semanas, durante os primeiros 3 meses de tratamento; depois dos 3 meses, o monitoramento deve ocorrer periodicamente.

Mialgia grave e elevação de creatina fosfoquinase (CPK)

Foi reportada mialgia ou dor musculoesquelética em pacientes em estudos clínicos com **Alecensa®**, incluindo eventos Grau 3.

Ocorreram elevações de CPK em estudos clínicos com **Alecensa®**, incluindo eventos grau 3. O tempo mediano até a elevação Grau ≥ 3 de CPK foi de 15 dias nos estudos clínicos (vide item "9. Reações Adversas").

Oriente os pacientes a reportarem qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. Avalie os níveis de CPK a cada duas semanas no primeiro mês de tratamento e de acordo com a indicação clínica em pacientes reportando sintomas. Com base na severidade da elevação de CPK, suspenda **Alecensa®** e depois reinicie ou reduza a dose (vide item "8. Posologia e Modo de Usar").

Bradicardia

Pode ocorrer bradicardia sintomática com **Alecensa®** (vide item "9. Reações Adversas"). A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitoradas conforme indicação clínica. A modificação da dose não é necessária em caso de bradicardia assintomática (vide item "8. Posologia e Modo de Usar"). Se os pacientes apresentarem bradicardia sintomática ou eventos potencialmente fatais, as medicações concomitantes que reconhecidamente provocam bradicardia, bem como as medicações anti-hipertensivas devem ser avaliadas e o tratamento com **Alecensa®** deve ser ajustado conforme descrito na Tabela 06 (vide itens "8. Posologia e Modo de Usar" e "6. Interações Medicamentosas - Substratos P-gp e BCRP").

Anemia hemolítica

Foi reportada anemia hemolítica com **Alecensa®** (vide item "9. Reações Adversas - Experiência pós-comercialização"). Se a concentração de hemoglobina estiver abaixo de 10 g/dL e houver suspeita de anemia hemolítica, suspenda **Alecensa®** e inicie os testes laboratoriais apropriados. Se a anemia hemolítica for confirmada, retome com uma dose reduzida após a resolução ou descontinue **Alecensa®** definitivamente (vide item "8. Posologia e Modo de Usar").

Perfuração gastrointestinal

Casos de perfurações gastrointestinais foram relatados em pacientes com risco aumentado (por exemplo,

histórico de diverticulite, metástases no trato gastrointestinal, uso concomitante de medicamentos com risco de perfuração gastrointestinal) tratados com **Alecensa®**. A descontinuação de **Alecensa®** em pacientes que desenvolvem perfuração gastrointestinal deve ser considerada. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de perfurações gastrointestinais e aconselhados a procurar atendimento médico rapidamente em caso de ocorrência.

Hipertrigliceridemia grave

Hipertrigliceridemia, incluindo casos graves associados a pancreatite aguda potencialmente fatal, foi reportada em pacientes tratados com **Alecensa®** (vide item "9. Reações Adversas"). Os triglicerídeos sanguíneos devem ser monitorados antes de iniciar e periodicamente durante o tratamento. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas indicativos de pancreatite aguda, especialmente pacientes com risco de pancreatite.

Se um episódio de pancreatite aguda ocorrer, suspenda temporariamente o tratamento até a completa recuperação antes de retomar o tratamento com **Alecensa®**. Se os pacientes apresentarem hipertrigliceridemia grave ou potencialmente fatal, suspenda **Alecensa®** e avalie os fatores de risco para pancreatite antes de retomar seu uso (vide item "8. Posologia e Modo de Usar").

Fotossensibilidade

Foi reportada fotossensibilidade à luz solar durante administração de **Alecensa®** (vide item "9. Reações Adversas"). Os pacientes devem ser orientados a evitar exposição prolongada ao sol enquanto estiverem tomando **Alecensa®** e durante pelo menos 7 dias depois da descontinuação do tratamento. Os pacientes também devem ser orientados a usar filtro solar de amplo espectro para ultravioleta A (UVA) / ultravioleta B (UVB) e protetor labial (FPS ≥ 50) para ajudar na proteção contra potencial queimadura solar.

Abuso e dependência de drogas

Não se aplica.

Capacidade para dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Alecensa® tem pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas, pois os pacientes podem apresentar bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tontura, hipotensão) ou distúrbios de visão enquanto tomam **Alecensa®**.

Intolerância à lactose

Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência congênita de lactase ou má absorção de glicose e galactose não devem tomar este medicamento.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula dura.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Teor de sódio

A dose diária de 1200 mg de **Alecensa®** contém 48 mg de sódio, equivalente a 2,4% da dose máxima diária recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2 g de sódio para um adulto.

<u>Uso em populações especiais</u>

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contracepção

Pacientes férteis do sexo feminino devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e por pelo menos 5 (cinco) semanas após a última dose de **Alecensa®**. Mulheres férteis que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino recebendo **Alecensa®** precisam usar métodos contraceptivos altamente efetivos durante o tratamento e durante pelo menos 3 (três) meses depois da última dose de **Alecensa®.**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mulheres férteis precisam ser orientadas a usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e por pelo menos 5 (cinco) semanas após a última dose de **Alecensa®**. Não foram realizados estudos clínicos de **Alecensa®** em gestantes. Com base em seu mecanismo de ação, **Alecensa®** pode causar dano fetal quando administrado a uma gestante.

Pacientes do sexo feminino que engravidaram enquanto tomavam **Alecensa®** ou durante as 5 (cinco) semanas seguintes à última dose de **Alecensa®** devem contactar o seu médico e devem ser avisadas sobre os potenciais danos ao feto. Mulheres que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino que recebem **Alecensa®** que ficarem grávidas enquanto seu parceiro recebe **Alecensa®** ou durante os 3 (três) meses seguintes à última dose de **Alecensa®** precisam entrar em contato com seu médico e devem ser orientadas sobre o potencial dano ao feto.

Toxicidade embriofetal

Alecensa® pode provocar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Quando administrado em ratas e coelhas prenhes, alectinibe causou toxicidade embriofetal.

Pacientes férteis do sexo feminino férteis devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e por pelo menos 5 (cinco) semanas após a última dose de **Alecensa®**. Mulheres férteis que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino que recebem **Alecensa®** precisam utilizar métodos contraceptivos altamente efetivos durante o tratamento e durante pelo menos 3 (três) meses depois da última dose de **Alecensa®** (vide item "5. Advertências e Precauções - Uso em Populações Especiais").

<u>Dados em animais</u>

Em estudos feitos em animais, alectinibe causou toxicidade embriofetal (vide item "3. Características Farmacológicas - Segurança Não Clínica*"*).

Trabalho de parto e parto

A segurança de **Alecensa®** durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecida.

Lactação

Não se sabe se **Alecensa®** é excretado no leite materno. Não foram conduzidos estudos para avaliar o impacto de **Alecensa®** sobre a produção do leite ou sua presença no leite materno. Como muitas drogas são excretadas no leite materno e por causa do potencial dano à criança, as mães devem ser orientadas a não realizar o aleitamento materno enquanto estiverem recebendo **Alecensa®**.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Vide itens "8. Posologia e Modo de Usar - Instruções Especiais de Posologia" e "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais".

Insuficiência renal

Comprometimento renal, incluindo casos fatais, ocorreu em pacientes tratados com **Alecensa®**. Na população de segurança agrupada, o comprometimento renal ocorreu em 12% dos pacientes tratados com **Alecensa®**, incluindo Grau ≥ 3 em 1,7% dos pacientes, dos quais 0,4% foram eventos fatais. O tempo mediano para o comprometimento renal de Grau ≥ 3 foi de 3,7 meses (variação de 0,5 a 31,8 meses). Modificações de dose devido a comprometimento renal foram necessárias em 2,4% dos pacientes. Descontinuar permanentemente **Alecensa®** em caso de toxicidade renal de Grau 4. Suspender **Alecensa®** em caso de toxicidade renal de Grau 3 até recuperação para valores ≤ 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), e então retomar com dose reduzida (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Comprometimento hepático

Para todos os pacientes com comprometimento hepático, recomenda-se o monitoramento adequado (por exemplo, marcadores da função hepática), vide itens "8. Posologia e Modo de Usar - Instruções Especiais de Posologia" e "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais".

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de alectinibe sobre outras drogas

Substratos CYP

Estudos *in vitro* indicam que nem alectinibe nem seu principal metabólito ativo (M4) inibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes. Alectinibe e M4 apresentam uma fraca inibição dependente do tempo de CYP3A4. *In vitro*, alectinibe apresenta um fraco potencial indutor de CYP3A4 e CYP2B6 em concentrações clínicas.

Resultados de um estudo clínico de interação medicamentosa em pacientes que apresentam CPNPC positivo para ALK demonstraram que múltiplas doses de alectinibe não tiveram nenhuma influência sobre a exposição de midazolam, um substrato CYP3A sensível. Portanto, não é necessário nenhum ajuste da dose para substratos CYP3A administrados concomitantemente.

Embora estudos *in vitro* indiquem que alectinibe é um inibidor de CYP2C8, o modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) corrobora que, em concentrações clinicamente relevantes, alectinibe não tem o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de substratos de CYP2C8 administrados concomitantemente.

Substratos P-gp e BCRP

In vitro, alectinibe e M4 são inibidores dos transportadores de efluxo da P-glicoproteína (P-gp) e da Proteína de Resistência do Câncer de Mama (BCRP). Portanto, alectinibe pode ter o potencial para aumentar as

concentrações plasmáticas de substratos administrados concomitantemente de transportadores P-gp ou BCRP (não é esperado que o aumento da exposição seja maior do que duas vezes). Quando alectinibe é administrado concomitantemente com substratos P-gp ou BCRP com índice terapêutico estreito (por exemplo: digoxina, dabigatrana e metotrexato), recomenda-se o monitoramento apropriado.

Efeitos de outras drogas sobre alectinibe

Com base em dados *in vitro*, CYP3A4 é a enzima primária na mediação do metabolismo de alectinibe e de seu principal metabólito ativo, M4, e a CYP3A contribui para 40% – 50% do metabolismo hepático total. Demonstrou-se que M4 tem potência e atividade *in vitro* semelhantes às do alectinibe contra o ALK.

Indutores CYP3A

A administração concomitante de múltiplas doses orais de 600 mg de rifampicina uma vez ao dia, um potente indutor de CYP3A, com uma única dose oral de 600 mg de alectinibe apresentou efeito mínimo sobre a exposição combinada de alectinibe e M4 (razão de médias geométricas com/sem rifampicina [intervalo de confiança 90%]: C_{max}: 0,96 [0,88 – 1,05], ASC_{inf}: 0,82 [0,74 – 0,90]). Portanto, não são necessários ajustes da dose quando **Alecensa®** é administrado concomitantemente com indutores CYP3A.

Recomenda-se monitoramento apropriado para pacientes que tomam indutores fortes do CYP3A concomitantemente (incluindo, mas não limitado a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e erva de São João (*Hypericum perforatum*)).

Inibidores de CYP3A

A administração concomitante de múltiplas doses orais de 400 mg de posaconazol duas vezes ao dia, um potente inibidor de CYP3A, com uma única dose oral de 300 mg de alectinibe teve um efeito mínimo sobre a exposição combinada de alectinibe e M4 (razão de médias geométricas com/sem posaconazol [intervalo de confiança 90%]: $C_{max:}$ 0,93 [0,81 – 1,08], ASC_{inf}: 1,36 [1,24 – 1,49]). Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose quando **Alecensa®** é administrado concomitantemente com inibidores da CYP3A.

Recomenda-se monitoramento apropriado para pacientes que tomam inibidores fortes do CYP3A concomitantemente (incluindo, mas não limitado a: ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol nefazodona, toranja ou laranjas de Sevilha).

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

Embora a solubilidade aquosa de alectinibe *in vitro* seja dependente do pH, um estudo clínico de interação medicamentosa realizado com 40 mg de esomeprazol, um inibidor de bomba de prótons, uma vez ao dia, não demonstrou efeito clinicamente relevante sobre a exposição combinada de alectinibe e M4. Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose quando **Alecensa®** é administrado concomitantemente com inibidores de bomba de prótons ou outras drogas que elevem o pH gástrico (por exemplo: antagonistas de receptor H2 ou antiácidos).

Efeito dos transportadores sobre a distribuição de alectinibe

Com base em dados *in vitro*, alectinibe não é um substrato de P-gp. Alectinibe e M4 não são substratos de BCRP ou do polipeptídeo transportador de ânion orgânico (OATP) 1B1/B3. Por outro lado, M4 é um substrato de P-gp. Alectinibe inibe P-gp e, portanto, não se espera que a medicação concomitante com inibidores P-gp tenha um efeito relevante sobre a exposição a M4.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alecensa® possui cápsulas duras que devem ser conservadas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e devem ser mantidas dentro do cartucho para proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

As cápsulas duras de **Alecensa®** apresentam coloração branca com as inscrições "ALE" e "150 mg" em preto.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gerais

É necessário um teste para o marcador da mutação ALK validado para seleção de pacientes que apresentam CPNPC ALK positivo. O diagnóstico de CPNPC ALK positivo deve ser estabelecido antes do início da terapia com **Alecensa®**.

As cápsulas duras de **Alecensa®** devem ser ingeridas com alimento, devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas ou dissolvidas.

A dose recomendada de **Alecensa®** é de 600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg) (vide item "3. Características Farmacológicas").

Pacientes com insuficiência hepática grave subjacente devem receber a dose de 450 mg, administrada oralmente, duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg) (vide itens "8. Posologia e modo de usar - Instruções especiais de posologia" e "3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Duração do tratamento

Tratamento com CPNPC ALK positivo metastático ou localmente avançado

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Alecensa®** até a progressão da doença ou o aparecimento de toxicidade não manejável (vide Tabela 7").

Tratamento Adjuvante de CPNPC ALK positivo após ressecção cirúrgica

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Alecensa®** até a recorrência da doença, toxicidade não manejável (vide Tabela 7) ou por 2 anos.

Conduta em caso de esquecimento

Se uma dose programada de **Alecensa®** for esquecida, os pacientes podem tomar aquela dose, desde que a dose seguinte seja dentro das próximas 6 (seis) horas. Se ocorrerem vômitos depois de tomar uma dose de **Alecensa®**, os pacientes devem tomar a dose seguinte no horário agendado.

Modificações da dose

O tratamento dos eventos adversos pode exigir interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação

do tratamento com **Alecensa®**. A dose de **Alecensa®** deve ser reduzida em passos de 150 mg duas vezes ao dia, com base na tolerabilidade. O tratamento com **Alecensa®** deve ser definitivamente descontinuado se os pacientes não conseguirem tolerar a dose de 300 mg duas vezes ao dia.

Tabela 6. Orientação geral para modificação de dose de Alecensa®.

Esquema de redução de dose	**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 7. Orientação para modificação de dose para Reações adversas à droga especificadas (vide itens "5. Advertências e Precauções" e "9. Reações Adversas")

Grau	**Tratamento com Alecensa®**
Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite (todos os Graus)	Interromper imediatamente e descontinuar definitivamente se não forem identificadas outras potenciais causas de DPI/Pneumonite
Elevação de ALT ou AST (> 5 vezes LSN) com bilirrubina total ≤ 2 vezes LSN	Suspender temporariamente até a recuperação para o valor basal ou (≤ 3 vezes LSN), depois reiniciar em dose reduzida (consulte a Tabela 5)
Elevação de ALT ou AST (> 3 vezes LSN) com elevação de bilirrubina total > 2 vezes LSN na ausência de colestase ou hemólise	Descontinuar definitivamente **Alecensa®**
Elevação de bilirrubina total maior que 3 vezes o LSN	Suspender temporariamente até recuperação aos valores basais ou para ≤ 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), e então retomar com dose reduzida, conforme Tabela 6.
Comprometimento renal Grau 3	Suspender temporariamente até que a creatinina sérica recupere para ≤ 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), e então retomar com dose reduzida.
Comprometimento renal Grau 4	Descontinue permanentemente o uso de **Alecensa®**
Bradicardia[a] grau 2 ou grau 3 (sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, com indicação de intervenção clínica)	Suspender temporariamente até recuperação para bradicardia grau ≤ 1 (assintomática) ou para uma frequência cardíaca ≥ 60 bpm. Avaliar medicações concomitantes que reconhecidamente causam bradicardia, bem como medicações anti-hipertensivas. Se a medicação concomitante contribuinte for identificada e descontinuada ou sua dose for ajustada, reinicie na dose prévia até recuperação para bradicardia grau ≤ 1 (assintomática) ou para uma frequência cardíaca ≥ 60 bpm. Se não for identificada nenhuma medicação concomitante contribuinte ou se as medicações concomitantes contribuintes não forem descontinuadas ou não tiverem suas doses modificadas, reinicie com dose reduzida (consulte a Tabela 1) até a recuperação para bradicardia grau ≤ 1 (assintomática) ou para uma frequência cardíaca ≥ 60 bpm.

Bradicardia[a] grau 4 (consequências potencialmente fatais, indicada intervenção urgente)	Descontinuar definitivamente se não houver identificação de medicação concomitante contribuinte. Se for identificada medicação concomitante contribuinte e ela for descontinuada ou sua dose for ajustada, reinicie com dose reduzida (consulte a Tabela 1) depois da redução para bradicardia grau ≤ 1 (assintomática) ou para uma frequência cardíaca ≥ 60 bpm, com monitoramento frequente conforme indicação clínica. Descontinuar definitivamente em caso de recorrência.
Elevação de CPK > 5 vezes LSN	Suspender temporariamente até a recuperação para o valor basal ou para ≤ 2,5 vezes LSN, depois reinicie na mesma dose
Elevação de CPK >10 vezes LSN ou segunda ocorrência de elevação de CPK > 5 vezes LSN	Suspender temporariamente até a recuperação para o valor basal ou para ≤ 2,5 vezes LSN, depois reinicie com dose reduzida conforme a Tabela 5
Anemia hemolítica com hemoglobina < 10 g/dL (Grau ≥ 2)	Suspender temporariamente até a resolução, retomar com a dose reduzida (vide Tabela 5) ou descontinue definitivamente.
Hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos sanguíneos de 501 a 1.000 mg/dL ou de 5,71 a 11,4 mmol/L) **OU** **Hipertrigliceridemia potencialmente fatal (triglicerídeos sanguíneos acima de 1.000 mg/dL ou acima de 11,4 mmol/L)**	Suspender temporariamente até a recuperação para hipertrigliceridemia no mínimo moderada (ou seja, até que os triglicerídeos sanguíneos sejam ≤ 500 mg/dL ou ≤ 5,7 mmol/L). Os fatores de risco para pancreatite devem ser avaliados, e os fatores de risco tratáveis devem ser controlados antes de reiniciar o tratamento com **Alecensa®**. Se ocorrer um episódio agudo de pancreatite, suspender temporariamente até a recuperação completa antes de reiniciar o tratamento com **Alecensa®**. **Alecensa®** pode ser reiniciado na mesma dose, com os níveis de triglicerídeos sanguíneos monitorados regularmente nesses pacientes.

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase e LSN = limite superior do normal.

[a] Frequência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto (bpm).

<u>Instruções Especiais de Posologia</u>

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Alecensa®** em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram estudadas.

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose de **Alecensa®** em pacientes ≥ 65 anos de idade.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve ou moderada. **Alecensa®** não foi estudado em pacientes que apresentam insuficiência renal grave; no entanto, como a eliminação renal de alectinibe é desprezível, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes que

apresentam insuficiência renal grave (vide itens “5. Advertências e Precauções - Uso em Populações Especiais” e “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais”).

Insuficiência hepática

Não é necessário o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam insuficiência hepática subjacente leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). Pacientes com insuficiência hepática subjacente grave (Child-Pugh C) devem receber uma dose de 450 mg duas vezes ao dia (dose total de 900 mg). Para todos os pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se o monitoramento adequado (por exemplo, marcadores da função hepática).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Alecensa®** em 533 pacientes com CPNPC ALK-positivo ressecado (n=128) ou metastático (n=405). Estes pacientes receberam **Alecensa®** na dose recomendada de 600 mg duas vezes ao dia. Nos estudos clínicos de fase II de CPNPC metastático (NP28761 e NP28673), 253 pacientes receberam **Alecensa®** e a duração mediana da exposição foi de 11,2 meses (0-51 meses). No estudo clínico metastático de fase III do NSCLC (BO28984 ALEX), 152 pacientes receberam **Alecensa®** e a duração mediana da exposição foi de 28,1 meses. No estudo clínico de fase III para tratamento adjuvante do CPNPC ressecado (BO40336), 128 pacientes receberam **Alecensa®** e a duração mediana da exposição foi de 23,9 meses.

As reações adversas à droga mais comuns (≥ 20%) foram obstipação (39,6%), mialgia (35,3%, que inclui mialgia, artralgia e dor musculoesquelética) edema (28,5%, que inclui edema periférico generalizado, edema facial, de pálpebras, periorbital, dos lábios ou periférico localizado, edema articular), bilirrubina aumentada (25,9%, que inclui bilirrubina sérica aumentada, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada aumentada e bilirrubina não conjugada aumentada), aumento de AST (23,6%), anemia (22,9%, que inclui anemia, anemia normocítica normocrômica, hemoglobina diminuída e casos indicativos de anemia hemolítica), erupção cutânea (21,2%, que inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, erupção papular, erupção pruriginosa e erupção macular, erupção cutânea esfoliativa e erupção cutânea eritematosa) e elevação da ALT (20,5%).

A Tabela 8 apresenta as reações adversas à droga (RADs) de acordo com a classe de sistemas e órgãos do MedDRA que ocorreram em pacientes que receberam **Alecensa®** nos seguintes estudos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 e BO40336). A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa à droga é baseada na seguinte convenção: reação muito comum (≥1/10), reação comum (≥1/100 a <1/10), reação incomum (≥1/1.000 a <1/100), reação rara (≥1/10.000 a <1/1000) e reação muito rara (<1/10.000).

Tabela 8. Reações adversas à droga que ocorreram em pacientes tratados com Alecensa® em estudos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 e BO40336)

Reações adversas (MedDRA)	**Alecensa® N=533**		
Grupo sistêmico	**Todos os Graus (%)**	**Graus 3 – 4 (%)**	**Categoria da frequência (todos os graus)**
Distúrbios gastrintestinais			

Obstipação	39,6	0,4	muito comum
Diarreia	18,8	1,1	muito comum
Náuseas	17,6	0,4	muito comum
Vômitos	12,4	0,2	muito comum
Estomatite[1]	3,8	0,2	comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Edema[2]	28,5	0,8	muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo			
Mialgia[3]	35,3	0,9	muito comum
Creatina Fosfoquinase Sérica aumentada	19,7	4,3	muito comum
Distúrbio Cutâneo e do Tecido Subcutâneo			
Erupção[4]	21,2	1,1	muito comum
Reação de Fotossensibilidade	8,3	0,2	muito comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Disgeusia[5]	7,3	0,2	comum
Distúrbios hepatobiliares			
Bilirrubina aumentada[6]	25,9	3,9	muito comum
AST aumentada	23,6	3,0	muito comum
ALT aumentada	20,5	3,2	muito comum
Fosfatase alcalina aumentada	11,3	0,4	muito comum
Lesão hepática induzida por droga[7]	0,6	0,6	incomum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático			
Anemia[8]	22,9	3,6	muito comum
Poiquilocitose[9]	2,3	0	comum
Distúrbios oculares			
Distúrbios da visão[9]	9,4	0	comum
Distúrbios cardíacos			
Bradicardia[10]	11,3	0	muito comum
Exames			
Aumento de peso	12,9	0,8	muito comum
Distúrbios renal e urinário			
Creatinina sérica aumentada	10,5	0,8*	muito comum
Lesão renal aguda	1,1	0,9*	comum
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição			
Hipertrigliceridemia[11]	4,3	1,5	comum
Hiperuricemia[12]	3,4	0	comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			

Doença Pulmonar Intersticial / Pneumonite	1,7	0,4	comum
Derrame pleural	2,4	0,8	comum

* Inclui um evento de grau 5 (observado no contexto metastático).

[1] Inclui casos de estomatite e ulceração oral.

[2] Inclui casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema de pálpebras e edema periorbitário, edema da face, edema localizado, inchaço periférico, inchaço da face, inchaço dos lábios, inchaço, inchaço das articulações, inchaço da pálpebra.

[3] Inclui casos de mialgia, dor musculoesquelética e artralgia.

[4] Inclui casos de erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa e erupção macular, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea eritematosa.

[5] Inclui casos de disgeusia, hipogeusia e distúrbio do paladar.

[6] Inclui casos de bilirrubina sérica aumentada, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada aumentada e elevação da bilirrubina não conjugada.

[7] Inclui dois pacientes que apresentaram termo MedDRA reportado de lesão hepática induzida por droga bem como um paciente que apresenta AST e ALT aumentadas Grau 4 reportadas que apresentou lesão hepática induzida por droga comprovada por biópsia hepática.

[8] Inclui casos de anemia, hemoglobina diminuída, anemia normocítica normocrômica e casos indicativos de anemia hemolítica. Adicionalmente, anemia acantocítica e anemia esferocítica foram reportadas durante a experiência pós-comercialização.

[9] Inclui acantócitos e esferócitos com base nos resultados da análise de esfregaço de sangue periférico incluída no estudo BO40336 (n=128).

[10] Inclui casos de visão turva, comprometimento visual, moscas volantes em vítreo, acuidade visual reduzida, astenopia e diplopia, fotofobia e fotopsia.

[11] Inclui casos de bradicardia e bradicardia sinusal.

[12] Inclui casos de hipertrigliceridemia e aumento de triglicerídeos sanguíneos.

[13] Inclui casos de hiperuricemia e elevação do ácido úrico sérico.

Mais informações sobre reações adversas à droga selecionada:

O perfil de segurança de **Alecensa®** foi geralmente consistente nos estudos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673). Diferenças relevantes entre os estudos são descritas a seguir.

Doença pulmonar intersticial (DPI) / Pneumonite

DPI/Pneumonite ocorreu em 1,7% dos pacientes tratados com **Alecensa®**, nos estudos clínicos. Em 0,4% dos pacientes, o evento foi de Grau 3. Em 1,1% dos pacientes, o evento levou à descontinuação do tratamento, e em 0,4% dos pacientes, o evento levou a modificações na dose. Não houve casos fatais de DPI/Pneumonite em nenhum dos estudos clínicos.

Hepatotoxicidade

Nos estudos clínicos, 0,6% dos pacientes tiveram lesão hepática induzida por medicamento documentada (incluindo 2 pacientes com o termo relatado lesão hepática induzida por medicamento e 1 paciente com relato de aumento de AST e ALT de Grau 4 que documentaram lesão hepática induzida por medicamento por biópsia hepática). Reações adversas de níveis de AST e ALT aumentadas (23,6% e 20,5%, respectivamente) foram reportadas em pacientes tratados com **Alecensa®** nos estudos clínicos. A maioria desses eventos teve intensidade grau 1 e 2 e eventos de grau ≥ 3 foram reportados em 3,0% e 3,2% dos pacientes, respectivamente. Os eventos em geral ocorreram durante os primeiros 3 meses de tratamento, foram geralmente transitórios e foram resolvidos com interrupção temporária do tratamento com **Alecensa®**

(reportado para 2,3% e 3,6% dos pacientes, respectivamente) ou redução da dose (1,7% e 1,5%, respectivamente). Em 1,3% e 1,5% dos pacientes, as elevações de AST e ALT, respectivamente, levaram à descontinuação do tratamento com **Alecensa®**.

Reações adversas de elevação de bilirrubina foram reportadas em 25,9% dos pacientes tratados com **Alecensa®** em estudos clínicos. A maior parte dos eventos foram de intensidade graus 1 e 2; Eventos grau ≥ 3 foram reportados em 3,9% dos pacientes. Os eventos em geral ocorreram durante os primeiros 3 meses de tratamento, foram usualmente transitórios e a maioria foi resolvida com a modificação da dose. Em 8,3% dos pacientes, as elevações de bilirrubina levaram a modificações na dose, e em 2,1% dos pacientes, as elevações de bilirrubina levaram à descontinuação do tratamento com **Alecensa®.**

Elevações concomitantes de ALT ou AST maiores ou iguais a três vezes o LSN e de bilirrubina total maiores ou iguais a duas vezes o LSN com fosfatase alcalina normal ocorreram em 1 paciente tratado em estudos clínicos com **Alecensa®**.

Bradicardia

Casos de bradicardia (11,3%) foram reportados em pacientes tratados com **Alecensa®** em estudos clínicos; todos os casos foram de intensidade Grau 1 ou 2. Houve 102 de 521 pacientes (19,6%) tratados com **Alecensa®**, para os quais estavam disponíveis ECGs seriados, que apresentaram valores de frequência cardíaca pós-administração abaixo de 50 batimentos por minuto (bpm).

Mialgia grave e elevação de CPK

Casos de mialgia (35,3%), que incluíram eventos de mialgia (24,2%), artralgia (16,3%) e dor musculoesquelética (0,8%) foram reportados em pacientes tratados com **Alecensa®** nos estudos clínicos. A maior parte dos eventos foram graus 1 ou 2 e 0,9% dos pacientes apresentaram um evento grau 3. Modificações de dose devido a esses eventos foram necessárias para 1,7% dos pacientes.

Elevações de CPK ocorreram em 56,2% de 491 pacientes que apresentaram dados laboratoriais de CPK disponíveis nos estudos clínicos com **Alecensa®**. A incidência de elevações grau ≥ 3 de CPK foi de 5,5% nos estudos clínicos. O tempo mediano até a elevação grau 3 de CPK foi de 15 dias. Modificações de dose por elevação de CPK ocorreram em 5,4% dos pacientes.

Anemia hemolítica

Anemia hemolítica foi observada no cenário do ensaio clínico em 3,1% dos pacientes tratados com **Alecensa®**. Estes casos foram de Grau 1 ou 2 (não graves) e não levaram à descontinuação do tratamento.

Hipertrigliceridemia

Hipertrigliceridemia foi observada em pacientes tratados com **Alecensa®** nos estudos clínicos e através da experiência pós-comercialização. Nos estudos clínicos, a maioria dos eventos foram de Grau 1 ou 2; Eventos de Grau ≥ 3 foram reportados em 1,5% dos pacientes. O tempo mediano até o início de eventos de hipertrigliceridemia de Grau ≥ 3 foi de 263 dias (intervalo: 106 a 1001 dias). Modificações de dose (incluindo interrupções e/ou reduções de dose) devido a hipertrigliceridemia ocorreram em 0,9% dos pacientes e, em 0,2% dos pacientes, a hipertrigliceridemia levou a descontinuação do tratamento com **Alecensa®**.

Anormalidades laboratoriais

A Tabela 9 a seguir mostra os desvios emergentes com o tratamento em anormalidades laboratoriais que ocorreram em pacientes tratados com **Alecensa®** nos estudos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984, BO40336).

Tabela 9. Alterações emergentes do tratamento com Alecensa® nas principais anormalidades laboratoriais

Parâmetro	Alectinibe N= 533*	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 - 4 (%)°**
Bioquímica		
AST aumentada	63,6	3,4
Triglicerídeos sanguíneos aumentados#	57,1	7,1
Creatina fosfoquinase sérica aumentada	56,2	5,5
Elevação da Fosfatase Alcalina Sérica	55,4	0,4
Bilirrubina sérica aumentada	55,0	4,2
Creatinina sérica aumentada	47,6	1,9
ALT aumentada	46,3	4,2
Elevação do Ácido Úrico Sérico &	30,5	0
Hematologia		
Hemoglobina diminuída	65,0	4,6

AST - Aspartato aminotransferase, ALT - Alanina aminotransferase

Observação: as anormalidades laboratoriais foram baseadas no NCI CTCAE versão 5.0.

° Não foi reportada nenhuma anormalidade laboratorial grau 5.

* Foram excluídos pacientes sem avaliações laboratoriais pós basais; N=525 para Creatinina Sérica, AST, ALT, Bilirrubina Sérica, Fosfatase Alcalina Sérica e Hemoglobina; N=491 para Creatina Fosfoquinase Sérica.

Dados de triglicerídeos sanguíneos disponíveis do estudo NP28761, n=98.

& Dados sobre ácido úrico disponíveis a partir do estudo BO40336, n=128.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas ao medicamento referente ao aumento de fosfatase alcalina, anemia hemolítica, hipertrigliceridemia, derrame pleural, e poiquilocitose (incluindo acantócito e esferócitos) foram reportadas com **Alecensa®** no período pós-comercialização, bem como durante os estudos clínicos (consulte a seção 2. Resultados de Eficácia). As reações adversas de anemia acantocítica e anemia esferocítica foram reportadas para Alecensa® durante a experiência pós-comercialização.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe nenhuma experiência com superdosagem entre os estudos clínicos. Os pacientes que apresentarem superdosagem devem ser supervisionados cuidadosamente e deve ser instituído tratamento de suporte. Não existe nenhum antídoto específico para superdosagem com **Alecensa®**.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0668

Produzido por:
Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Alemanha.
Importado e registrado por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo - SP
CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 13.0_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS*)**	**Apresentações relacionadas**
22/04/2019	0357492/19-0	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	05/06/2018	0357492/19-0	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	31/12/2018	**Bula do profissional de saúde:** - Advertências e precauções **Bula do paciente:** - O que devo fazer antes de usar este medicamento	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
08/01/2021	0094173/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/01/2021	0094173/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/01/2021	**Bula do profissional de saúde:** - Reações Adversas **Bula do paciente:** -Quais os males este medicamento pode causar?	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
08/09/2021	3544243/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/09/2021	3544243/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/09/2021	**Bula do profissional de saúde** **Bula do paciente** - Dizeres Legais	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
30/11/2021	3544243/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/11/2021	3544243/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/11/2021	**Bula do profissional de saúde:** - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar **Bula do paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224

14/01/2022	0183230/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/01/2022	0183230/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/01/2022	**Bula do profissional de saúde:** - Posologia e modo de usar	VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
25/02/2022	0712266/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/02/2022	0712266/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/02/2022	**Bula do paciente:** - Dizeres legais **Bula do profissional:** - Dizeres Legais	VP / VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
29/11/2024	1637644/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/12/2023	1434295/23-2	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	25/11/2024	**Bula do paciente:** - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? **Bula do profissional:** - Indicação - Resultado e eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP / VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
03/06/2025	0750188/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/06/2025	0750188/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/06/2025	**Bula do paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais **Bula do profissional:** - Advertências e Precauções - Dizeres legais	VP / VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224

02/10/2025	1319403/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2023	0097732/23-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	15/09/2025	**Bula do Profissional:** - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
10/12/2025	1586901/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/12/2025	1586901/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/12/2025	**Bula do Profissional:** - Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções - Reações Adversas **Bula do Paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
02/02/2026	0107439/26-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/02/2026	0107439/26-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/02/2026	**Bula do Profissional:** - Advertências e Precauções **Bula do Paciente:** - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
23/02/2026	0173373/26-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2026	0173373/26-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2026	**Bula do Profissional:** - 5. Advertências e Precauções - 8. Posologia e Modo de Usar - 9. Reações Adversas **Bula do Paciente** - 4. O que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento? - 8. Quais os Males que Este Medicamento Pode me Causar?	VPS/VP	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224
31/07/2026	0769644/26-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/05/2026	0630958/24-6	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	13/07/2026	**Bula do Profissional:** - 3. Características Farmacológicas - 5. Advertências e Precauções - 8. Posologia e Modo de Usar - 9. Reações Adversas **Bula do Paciente**	VPS/VP	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224

							- 4. O que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento? - 6. Como Devo Usar Este Medicamento? - 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar?		
Não disponível	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não disponível	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não disponível	Bula do Profissional 9. Reações Adversas Bula do Paciente: 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar?	VPS/VP	150 MG CAP DURA CT BL AL AL X 224

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde