

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule contient 33,7 mg de lactose (monohydraté) et 6 mg de sodium (laurylsulfate de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche de 19,2 mm de longueur, portant la mention « ALE » imprimée sur la coiffe à l'encre noire et la mention « 150 mg » imprimée sur le corps à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement adjuvant du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) réséqué

Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection).

Traitement du CBNPC avancé

Alecensa est indiqué en monothérapie en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif.

Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Alecensa doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Une méthode d'analyse d'ALK validée est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK (ALK-positif). Le statut ALK-positif du CBNPC doit être établi avant l'instauration du traitement par Alecensa.

Posologie

La posologie recommandée d'Alecensa est de 600 mg (4 gélules de 150 mg) deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 1200 mg).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sous-jacente sévère (Child-Pugh C), la posologie initiale recommandée est de 450 mg deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 900 mg).

Durée de traitement

Traitement adjuvant du CBNPC réséqué

Le traitement par Alecensa doit être poursuivi jusqu'à récurrence de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou pendant 2 ans.

Traitement du CBNPC avancé

Le traitement par Alecensa doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard ou omission d'une dose

En cas d'omission d'une prise d'Alecensa, la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose omise. En cas de vomissement suite à une dose d'Alecensa, les patients doivent prendre la prochaine dose telle que planifiée.

Adaptations posologiques

La gestion des événements indésirables peut nécessiter une réduction de la posologie, une interruption temporaire ou un arrêt de traitement par Alecensa. La posologie d'Alecensa doit être réduite par palier de 150 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Le traitement par Alecensa doit être définitivement arrêté en cas d'intolérance à la dose de 300 mg deux fois par jour.

Les recommandations d'adaptation de la posologie sont décrites dans les Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1 Schéma de réduction de la posologie

Schéma de réduction de la posologie	Palier de dose
Posologie	600 mg deux fois par jour
Première réduction de la posologie	450 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de la posologie	300 mg deux fois par jour

Tableau 2 Recommandations d'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables spécifiques (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Grade CTCAE	Traitement par Alecensa
Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie de tout grade de sévérité	Arrêter immédiatement et définitivement le traitement par Alecensa si aucune autre cause de maladie pulmonaire interstitielle / pneumopathie n'a été identifiée.
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la LSN avec un taux de bilirubine totale ≤ 2 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement jusqu'au retour à la valeur de référence ou ≤ 3 fois la LSN, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN en l'absence de cholestase ou d'hémolyse	Arrêter définitivement le traitement par Alecensa.

Grade CTCAE	Traitement par Alecensa
Bradycardie ^a de Grade 2 ou de Grade 3 (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	<p>Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'au retour à une bradycardie de Grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. Evaluer les médicaments concomitants connus pour entraîner une bradycardie, y compris les médicaments antihypertenseurs.</p> <p>Si un médicament concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre le traitement par Alecensa à la dernière dose administrée dès le retour à une bradycardie de Grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.</p> <p>Si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié, ou si le traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est pas arrêté ou sa posologie modifiée, reprendre le traitement par Alecensa au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) dès le retour à une bradycardie de Grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.</p>
Bradycardie ^a de Grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	<p>Arrêter définitivement le traitement par Alecensa si aucun médicament concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié.</p> <p>Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté ou sa posologie modifiée, reprendre le traitement au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) dès le retour à une bradycardie de Grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm, avec des contrôles fréquents comme cliniquement indiqué.</p> <p>Arrêter définitivement le traitement par Alecensa en cas de récurrence.</p>
Elévation des CPK > 5 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un taux $\leq 2,5$ fois la LSN, puis reprendre le traitement au même palier de dose.
Elévation des CPK > 10 fois la LSN ou deuxième élévation des CPK > 5 fois la LSN	Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un taux $\leq 2,5$ fois la LSN, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur comme indiqué dans le Tableau 1.

Grade CTCAE	Traitement par Alecensa
Anémie hémolytique avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dL (Grade ≥ 2)	Interrompre temporairement le traitement par Alecensa jusqu'à résolution, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).

ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CPK = créatinine phosphokinase, CTCAE = National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, LSN = limite supérieure de la normale.

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sous-jacente légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). La posologie initiale recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sous-jacente sévère (Child-Pugh C) est de 450 mg deux fois par jour (posologie quotidienne totale de 900 mg) (voir rubrique 5.2). Pour tous les patients atteints d'insuffisance hépatique, une surveillance appropriée (par exemple, marqueurs de la fonction hépatique) est recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Alecensa n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cependant, l'élimination de l'alectinib par voie rénale étant négligeable, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données limitées sur la tolérance et l'efficacité d'Alecensa chez les patients âgés de 65 ans et plus ne suggèrent pas qu'une adaptation posologique soit nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible pour les patients âgés de plus de 80 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients de très haut poids corporel (>130 kg)

Bien que les simulations de pharmacocinétique (PK) sur Alecensa n'indiquent pas une faible exposition chez les patients de très haut poids corporel (>130 kg), alectinib est largement distribué et les études cliniques sur alectinib ont inclus des patients de poids corporel entre 36,9 et 123 kg. Aucune donnée n'est disponible pour les patients de poids corporel supérieur à 130 kg.

Mode d'administration

Alecensa est destiné à une administration orale. Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes ou dissoutes. Elles doivent être prises au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'alectinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pneumopathie interstitielle diffuse / Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire ont été rapportés lors des essais cliniques avec Alecensa (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. Alecensa doit être immédiatement interrompu en cas de diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie

inflammatoire et doit être définitivement arrêté si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire n'a été identifiée (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Des augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ainsi que des augmentations du taux de bilirubine supérieures à 3 fois la LSN sont survenues chez des patients inclus dans des essais cliniques pivots avec Alecensa (voir rubrique 4.8). La majorité de ces événements est survenue pendant les 3 premiers mois de traitement. Dans les essais cliniques pivots d'Alecensa, il a été rapporté que trois patients avec une augmentation des ASAT ou ALAT de Grade 3-4 avaient des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Des augmentations simultanées des ALAT et ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure ou égale à 2 fois la LSN, avec des phosphatases alcalines normales, ont été rapportées chez un patient traité par Alecensa dans les essais cliniques.

La fonction hépatique, comprenant un dosage des ALAT, ASAT et de la bilirubine totale, doit faire l'objet d'une surveillance à l'initiation du traitement puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Par la suite, la surveillance doit être effectuée périodiquement, puisque des événements peuvent survenir au-delà de 3 mois de traitement, avec un test plus fréquent chez les patients qui présentent une augmentation des aminotransférases et de la bilirubine. En fonction de la sévérité des effets indésirables, le traitement par Alecensa doit être interrompu puis repris au palier de dose inférieur, ou arrêté définitivement tel que décrit dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Myalgie sévère et augmentation des créatines phosphokinases (CPK)

Des myalgies ou des douleurs musculo-squelettiques ont été rapportées chez des patients dans les essais pivots avec Alecensa, y compris des événements de Grade 3 (voir rubrique 4.8).

Une augmentation des CPK a été rapportée dans les essais pivots avec Alecensa, y compris des événements de Grade 3 (voir rubrique 4.8). Le délai médian de survenue des augmentations des CPK de Grade ≥ 3 était de 15 jours dans les essais cliniques (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent déclarer toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicables. Le taux des CPK doit être évalué toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement et lorsqu'il est cliniquement indiqué chez des patients déclarant des symptômes. Selon la sévérité de l'augmentation des CPK, le traitement par Alecensa doit être interrompu, puis repris à la même dose ou à une dose inférieure (voir rubrique 4.2).

Bradycardie

Des cas de bradycardie symptomatique peuvent survenir avec Alecensa (voir rubrique 4.8). La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées si cliniquement indiqué. Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique (voir rubrique 4.2). Si les patients présentent une bradycardie symptomatique ou des événements menaçant le pronostic vital, l'utilisation de traitements concomitants favorisant la bradycardie et de traitements antihypertenseurs doit être évaluée et le traitement par Alecensa doit être adapté tel que décrit dans le Tableau 2 (voir rubriques 4.2 et 4.5, « Les substrats de la glycoprotéine P (P-gp) » et « Les substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) »).

Anémie hémolytique

Des cas d'anémie hémolytique ont été rapportés avec Alecensa (voir rubrique 4.8). Si la concentration d'hémoglobine est inférieure à 10 g/dL et qu'une anémie hémolytique est suspectée, le traitement par Alecensa doit être interrompu et des analyses de laboratoire appropriées doivent être initiées. Si l'anémie hémolytique est confirmée, le traitement par Alecensa doit être repris au palier de dose inférieur dès la résolution tel que décrit dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Perforation gastrointestinale

Des cas de perforations gastrointestinales ont été rapportés chez des patients à risque (par ex : antécédent de diverticulite, métastases du tractus gastrointestinal, utilisation concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastrointestinale) traités par alectinib. L'interruption du traitement par Alecensa doit être envisagée chez les patients présentant une perforation gastrointestinale. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de perforations gastrointestinales et il doit leur être conseillé de consulter rapidement en cas de survenue de tels signes et symptômes.

Photosensibilité

Des cas de photosensibilité à la lumière du jour ont été rapportés après une administration d'Alecensa (voir rubrique 4.8). Il faut conseiller aux patients d'éviter l'exposition prolongée au soleil pendant le traitement par Alecensa, et jusqu'à au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Il faut également conseiller aux patients d'appliquer un écran solaire à large spectre anti-Ultraviolet A (UVA)/Ultraviolet B (UVB) et un baume pour les lèvres (Indice de protection solaire [SPF] ≥ 50) afin de se protéger contre les érythèmes solaires.

Femmes en âge de procréer

Alecensa peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les patientes en âge de procréer recevant Alecensa doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Alecensa (voir rubriques 4.5, 4.6 et 5.3).

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Contenu en sodium

Ce médicament contient 48 mg de sodium par dose journalière (1200 mg), ce qui équivaut à 2,4 % de la dose journalière maximale de 2 g recommandée par l'OMS pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur alectinib

D'après les données obtenues *in vitro*, le CYP3A4 est la principale enzyme servant de médiateur sur le métabolisme à la fois d'alectinib et de son principal métabolite actif (M4) et le CYP3A contribue à 40-50 % du métabolisme hépatique total. Le métabolite M4 a montré une puissance et une activité similaire *in vitro* contre ALK.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante, une fois par jour, de doses orales multiples de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique de 600 mg d'alectinib a diminué la C_{max} et l' ASC_{inf} d'alectinib de respectivement 51 % et 73 % et a augmenté la C_{max} et l' ASC_{inf} du métabolite M4 de respectivement 2,20 et 1,79 fois. L'effet sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4 était mineur, réduisant la C_{max} et l' ASC_{inf} de respectivement 4 % et 18 %. D'après les effets sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Alecensa et d'inducteurs du CYP3A. Une surveillance appropriée est recommandée pour les patients prenant des inducteurs puissants du CYP3A (incluant notamment la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante, deux fois par jour, de doses orales multiples de 400 mg de posaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique de 300 mg d'alectinib a augmenté la C_{max} et l' ASC_{inf} d'alectinib de respectivement 1,18 et 1,75 fois, et a réduit la C_{max} et l' ASC du métabolite M4 de respectivement 71 % et 25 %. L'effet sur l'exposition associée à alectinib

et au métabolite M4 était mineur, réduisant la C_{max} de 7 % et augmentant l' ASC_{inf} de 1,36 fois. D'après les effets sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Alecensa et d'inhibiteurs du CYP3A. Une surveillance appropriée est recommandée pour les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A (incluant notamment le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, le néfazodone, le pamplemousse ou les oranges amères).

Médicaments augmentant le pH gastrique

Des doses multiples d'ésoméprazole, un inhibiteur de pompe à protons, 40 mg une fois par jour, n'a démontré aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition associée à alectinib et au métabolite M4. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'Alecensa et d'inhibiteurs de la pompe à protons ou autres médicaments augmentant le pH gastrique (par ex : les antagonistes du récepteur H2 ou antiacides).

Effet des transporteurs sur la disposition d'alectinib

Le métabolite M4 est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Du fait qu'alectinib inhibe la P-gp, il n'est pas attendu que l'administration concomitante avec un inhibiteur de la P-gp ait un effet pertinent sur l'exposition au métabolite M4.

Effets de l'alectinib sur d'autres médicaments

Les substrats du CYP

In vitro, alectinib et son métabolite M4 montrent une faible inhibition temps-dépendant du CYP3A4 et alectinib présente une faible induction potentielle du CYP3A4 et du CYP2B6 à des concentrations cliniques.

Des doses multiples de 600 mg d'alectinib n'avaient aucune influence sur l'exposition du midazolam (2 mg), un substrat sensible du CYP3A. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas de co-administration avec des substrats du CYP3A.

Un risque d'induction du CYP2B6 et d'enzymes régulées par le pregnane X receptor (PXR) excepté le CYP3A4 ne peut pas être complètement exclu. L'efficacité d'une administration concomitante de contraceptifs oraux peut être réduite.

Les substrats de la P-gp

In vitro, alectinib et son principal métabolite actif M4 sont des inhibiteurs du transporteur d'efflux P-gp. Par conséquent, alectinib et son métabolite M4 peuvent avoir le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Une surveillance appropriée est recommandée en cas d'administration concomitante d'alectinib avec des substrats de la P-gp (par ex : la digoxine, le dabigatran etexilate, le topotécan, le sirolimus, l'évérolimus, le nilotinib et le lapatinib).

Les substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)

In vitro, alectinib et son métabolite M4 sont des inhibiteurs du transporteur d'efflux BCRP. Par conséquent, alectinib et son métabolite M4 peuvent avoir le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP co-administrés. Une surveillance appropriée est recommandée en cas d'administration concomitante d'alectinib avec des substrats de la BCRP (par ex : le méthotrexate, le mitoxantrone, le topotécan et le lapatinib).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse au cours de leur traitement par Alecensa. Les patientes en âge de procréer recevant Alecensa doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Alecensa (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données issues de l'utilisation d'alectinib chez les femmes enceintes. D'après son mécanisme d'action, alectinib peut entraîner des malformations fœtales en cas d'administration chez une femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les patientes, enceintes en cours de traitement par Alecensa ou au cours des 3 mois suivant l'arrêt du traitement par Alecensa, doivent contacter leur médecin et être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'alectinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Les mères doivent être averties qu'elles ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par Alecensa.

Fertilité

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'alectinib sur la fertilité. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâle ou femelle n'a été observé dans les études toxicologiques générales (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Alecensa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une attention particulière doit être portée pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, les patients pouvant présenter une bradycardie symptomatique (par ex : syncope, vertige, hypotension) ou des troubles visuels durant le traitement par Alecensa (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à Alecensa chez 533 patients atteints d'un CBNPC réséqué ou avancé ALK-positif. Ces patients ont reçu Alecensa à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour dans les essais cliniques pivots pour le traitement adjuvant du CBNPC réséqué (BO40336, ALINA) ou du CBNPC avancé (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673). Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les participants des essais cliniques.

Dans l'essai BO40336 (ALINA ; N=128), la durée médiane d'exposition à Alecensa était de 23,9 mois. Dans l'essai BO28984 (ALEX ; N=152), la durée médiane d'exposition à Alecensa était de 28,1 mois. Dans les essais cliniques de phase II (NP28761, NP28673 ; N=253), la durée médiane d'exposition à Alecensa était de 11,2 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient : constipation, myalgie, œdème, anémie, éruption cutanée, augmentation de la bilirubinémie et augmentation des ALAT et augmentation des ASAT.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 3 liste les effets indésirables survenus chez les patients ayant reçu Alecensa au cours des essais cliniques (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Les effets indésirables listés dans le Tableau 3 sont présentés par classe de système d'organes et par catégorie de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de sévérité. Au sein du même groupe de fréquence et de sévérité, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Effets indésirables signalés chez les patients traités par Alecensa au cours d'essais cliniques (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673 ; N=533).

Classe de système d'organes Effets Indésirables (MedDRA)	Alecensa N=533	
	Catégorie de fréquences (tout grade)	Catégorie de fréquences (grades 3-4)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie ¹⁾	Très fréquent	Fréquent
Anémie hémolytique ²⁾	Fréquent	-*
Affections du système nerveux		
Dysgueusie ³⁾	Fréquent	Peu fréquent
Affections oculaires		
Trouble de la vision ⁴⁾	Fréquent	-*
Affections cardiaques		
Bradycardie ⁵⁾	Très fréquent	-*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Très fréquent	Peu fréquent
Constipation	Très fréquent	Peu fréquent
Nausées	Très fréquent	Peu fréquent
Stomatite ⁶⁾	Fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires		
Augmentation des ASAT	Très fréquent	Fréquent
Augmentation des ALAT	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de la bilirubinémie ⁷⁾	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de la phosphatase alcaline	Très fréquent	Peu fréquent
Lésion hépatique d'origine médicamenteuse ⁸⁾	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée ⁹⁾	Très fréquent	Fréquent
Photosensibilité	Fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Myalgie ¹⁰⁾	Très fréquent	Peu fréquent
Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	Très fréquent	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Lésion rénale aiguë	Peu fréquent	Peu fréquent**
Augmentation de la créatininémie	Fréquent	Peu fréquent**

Classe de système d'organes Effets Indésirables (MedDRA)	Alecensa N=533	
	Catégorie de fréquences (tout grade)	Catégorie de fréquences (grades 3-4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdème ¹¹⁾	Très fréquent	Peu fréquent
Investigations		
Augmentation du poids	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperuricémie ¹²⁾	Fréquent	-*

* Aucun effet indésirable de grade 3-4 n'a été observé.

** Comprend un événement de grade 5 (observé dans le CBNPC avancé).

¹⁾ comprend des cas d'anémie, de diminution de l'hémoglobine et d'anémie normochrome normocytaire.

²⁾ des cas rapportés dans l'étude BO40336 (N=128).

³⁾ comprend des cas de dysgueusie, d'hypogueusie et de trouble du goût.

⁴⁾ comprend des cas de vision trouble, d'atteinte visuelle, de corps flottants vitreux, de diminution de l'acuité visuelle, d'asthénopie, de diplopie, de photophobie et de photopsie.

⁵⁾ comprend des cas de bradycardie et de bradycardie sinusale.

⁶⁾ comprend des cas de stomatite et d'ulcération buccale.

⁷⁾ comprend des cas d'augmentation du taux sanguin de bilirubine, d'hyperbilirubinémie, d'augmentation du taux sanguin de bilirubine conjuguée et d'augmentation du taux sanguin de bilirubine non conjuguée.

⁸⁾ comprend deux patients avec une lésion hépatique d'origine médicamenteuse selon le terme MedDRA ainsi qu'un patient avec une augmentation des ALAT et ASAT de Grade 4 qui a une lésion hépatique d'origine médicamenteuse documentée par une biopsie hépatique.

⁹⁾ comprend des cas d'éruption cutanée, d'éruption cutanée maculopapuleuse, de dermatite acnéiforme, d'érythème, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée maculeuse, d'éruption cutanée exfoliative et d'éruption érythémateuse.

¹⁰⁾ comprend des cas de myalgie, de douleur musculo-squelettique et d'arthralgie.

¹¹⁾ comprend des cas d'œdème périphérique, d'œdème, d'œdème généralisé, d'œdème palpébral, d'œdème périorbitaire, d'œdème facial, d'œdème localisé, de gonflement périphérique, de gonflement du visage, de gonflement de la lèvre, de gonflement, de gonflement articulaire et de gonflement de la paupière.

¹²⁾ comprend des cas d'hyperuricémie et d'augmentation de l'acide urique sanguin.

Description d'effets indésirables spécifiques

Pneumopathie interstitielle diffuse

Dans les essais cliniques, des cas de pneumopathie interstitielle diffuse sont survenus chez 1,3 % des patients traités par Alecensa, 0,4 % de ces cas étaient de grade 3 et des arrêts de traitement dus à une pneumopathie interstitielle diffuse sont survenus chez 0,9 % des patients. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, aucun cas de pneumopathie interstitielle diffuse de Grade 3 ou 4 n'a été observé chez les patients traités par Alecensa versus 2,0 % des patients traités par le crizotinib. Il n'y a eu aucun cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'issue fatale dans aucun des essais cliniques. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs d'une pneumopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Hépatotoxicité

Dans les essais cliniques, trois patients ont présenté une lésion hépatique d'origine médicamenteuse documentée (dont deux patients pour lesquels l'effet indésirable rapporté était une lésion hépatique d'origine médicamenteuse et un patient présentant une augmentation des ASAT et ALAT de grade 4 dont l'analyse de la biopsie hépatique a conclu à une lésion hépatique d'origine médicamenteuse). Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été rapportées respectivement chez 22,7 % et 20,1 % des patients traités par Alecensa dans les essais cliniques. La majorité de ces événements était de Grade 1 et 2, et des événements de Grade \geq 3 ont été rapportés chez 3,0 % des patients pour une augmentation des taux d'ASAT et 3,2 % des patients pour une augmentation des taux d'ALAT. Les événements sont généralement survenus au cours des trois premiers mois de traitement, ils étaient le plus souvent transitoires et réversibles à l'interruption temporaire du traitement par Alecensa (rapporté

chez 2,3 % et 3,6 % des patients, respectivement) ou à une réduction de la posologie (1,7 % et 1,5 %, respectivement). Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT, chez 1,1 % et 1,3 % des patients respectivement, ont conduit à l'arrêt du traitement par Alecensa. Des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT de Grade 3 ou 4 ont chacune été observées chez 5 % des patients traités par Alecensa versus 16 % et 11 % des patients traités par crizotinib dans l'essai clinique de phase III BO28984.

Une augmentation du taux de bilirubine a été rapportée chez 25,1 % des patients traités par Alecensa dans les essais cliniques. La majorité des événements était d'intensité de Grade 1 et 2 ; des événements de Grade ≥ 3 ont été rapportés chez 3,4 % des patients. Ces événements sont généralement survenus au cours des trois premiers mois de traitement, ils étaient le plus souvent transitoires et la plupart étaient réversibles après modification de la posologie. Chez 7,7 % des patients, l'augmentation du taux de bilirubine a conduit à des modifications de posologie et chez 1,5 % des patients, l'augmentation du taux de bilirubine a conduit à l'arrêt du traitement par Alecensa. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, une augmentation du taux de bilirubine de Grade 3 ou 4 est survenue chez 3,9 % des patients traités par Alecensa versus aucun patient traité par le crizotinib.

Une augmentation concomitante des ALAT ou ASAT supérieures ou égales à trois fois la LSN et de la bilirubine totale supérieure ou égale à deux fois la LSN, avec des phosphatases alcalines normales, a été rapportée chez un patient (0,2 %) traité dans les essais cliniques avec Alecensa.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique y compris les ALAT, ASAT et la bilirubine totale tel que décrit en rubrique 4.4 et doivent être pris en charge tel que recommandé en rubrique 4.2.

Bradycardie

Des cas de bradycardie (11,1 %) de Grade 1 ou 2 ont été rapportés chez des patients traités par Alecensa au cours d'essais cliniques. Aucun patient n'a présenté d'événements de Grade ≥ 3 . Cent-deux des 521 patients (19,6 %) traités par Alecensa, pour lesquels des ECG en série étaient disponibles, ont eu des valeurs de fréquence cardiaque post-dose inférieures à 50 battements par minute (bpm). Dans l'essai clinique de phase III BO28984, 15 % des patients traités par Alecensa ont eu des valeurs de fréquence cardiaque inférieures à 50 bpm versus 21 % des patients traités par le crizotinib. Les patients développant une bradycardie symptomatique doivent être pris en charge tel que recommandé en rubriques 4.2 et 4.4. Aucun cas de bradycardie n'a entraîné l'arrêt du traitement par Alecensa.

Myalgie sévère et augmentation des CPK

Des cas de myalgie (34,9 %) comprenant des événements de myalgie (24,0 %), d'arthralgie (16,1 %) et des douleurs musculo-squelettiques (0,9 %) ont été rapportés chez des patients traités par Alecensa au cours des essais cliniques. La majorité des événements était de Grade 1 ou 2 et cinq patients (0,9 %) ont présenté un événement de Grade 3. Compte-tenu de ces effets indésirables, des modifications de la posologie du traitement par Alecensa ont été nécessaires pour neuf patients (1,7 %). Alecensa n'a pas été arrêté en raison de ces événements de myalgie. Une augmentation des CPK a été rapportée chez 55,6 % des 491 patients des essais cliniques pour lesquels des données biologiques sur les CPK étaient disponibles avec Alecensa. L'incidence d'une augmentation des CPK de Grade ≥ 3 était de 5,5 %. Le délai médian de survenue de l'augmentation des CPK de Grade ≥ 3 était de 15 jours dans les essais. Des modifications de dose suite à une augmentation des CPK ont été faites chez 5,3 % des patients ; aucun arrêt de traitement par Alecensa n'est survenu suite à des élévations des CPK. Dans l'essai clinique BO28984, une arthralgie sévère a été rapportée chez un patient (0,7 %) dans le bras alectinib et chez deux patients (1,3 %) dans le bras crizotinib. Une augmentation des CPK de Grade ≥ 3 a été rapportée chez 3,9 % des patients traités par Alecensa et 3,3 % des patients traités par crizotinib.

Anémie hémolytique

Une anémie hémolytique a été observée chez 3,1 % des patients traités par Alecensa au cours des essais cliniques. Ces cas étaient de grade 1 ou 2 (non graves) et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets gastro-intestinaux

Des constipations (38,6 %), des nausées (17,4 %), des diarrhées (17,4 %) et des vomissements (12 %) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La plupart de ces événements était de sévérité faible ou modérée ; des événements de Grade 3 ont été rapportés pour les diarrhées (0,9 %), les nausées (0,4 %), les vomissements (0,2 %) et les constipations (0,4 %). Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Alecensa. Le délai médian de survenue des événements de constipations, nausées, diarrhées et/ou vomissements dans les essais cliniques était de 21 jours. La fréquence de ces effets a diminué après le premier mois de traitement. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, des événements de Grade 3 et 4 pour les nausées, diarrhées et constipations ont chacun été rapportés chez un patient (0,7 %) dans le bras alectinib et l'incidence des événements de Grade 3 et 4 pour les nausées, vomissements et diarrhées était respectivement de 3,3 %, 2,0 % et 3,3 % dans le bras crizotinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et des soins symptomatiques généraux instaurés. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage à Alecensa.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, Code ATC: L01ED03.

Mécanisme d'action

Alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ALK et RET (REarranged during Transfection) hautement sélectif et puissant. Dans les études précliniques, l'inhibition de l'activité tyrosine kinase de l'ALK a conduit au blocage en aval des voies de signalisation incluant le transducteur du signal et l'activateur de transcription 3 (STAT3) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (AKT) et à l'induction de la mort cellulaire tumorale (apoptose).

Alectinib a démontré une activité *in vitro* et *in vivo* contre les formes mutantes de l'enzyme ALK, dont les mutations responsables de la résistance au crizotinib. Le principal métabolite de l'alectinib (M4) a montré une activité et une puissance *in vitro* similaires.

D'après les données précliniques, l'alectinib n'est pas un substrat de la P-gp ou de la BCRP, chacun étant des transporteurs d'efflux au niveau de la barrière hémato-encéphalique, et est par conséquent en mesure de distribuer et d'être retenu au sein du système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement adjuvant du CBNPC réséqué ALK-positif

L'efficacité d'Alecensa dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif après résection complète de la tumeur a été établie dans un essai clinique international randomisé de phase III, en ouvert (BO40336, ALINA). Les patients éligibles devaient avoir un CBNPC de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) – Stade IIIA selon le système de stadification de l'Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer (UICC / AJCC), 7^{ème} édition, avec une maladie ALK-

positive identifiée par un test ALK local marqué CE, ou un test central réalisé avec le kit d'immunohistochimie (IHC) Ventana anti-ALK (D5F3).

Les critères de sélection suivants définissent les patients avec un risque élevé de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et reflètent la population de patients atteints d'un CBNPC de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) – IIIA selon la 7^{ème} édition du système de stadification de l'UICC / AJCC :

Taille de la tumeur ≥ 4 cm ; ou des tumeurs de toute taille associées à un statut N1 ou N2 ; ou des tumeurs invasives des structures thoraciques (envahissant directement la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou des tumeurs atteignant la bronche principale distantes de < 2 cm de la carène mais sans atteinte de celle-ci ; ou des tumeurs associées à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou des tumeurs avec un(des) nodule(s) séparé(s) dans le même lobe ou dans un lobe ipsilatéral différent de la tumeur primitive.

L'essai n'a pas inclus de patients présentant un statut N2 avec des tumeurs envahissant le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou avec un(des) nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe ipsilatéral différent.

Après résection de la tumeur, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Alecensa ou une chimiothérapie à base de platine. La randomisation était stratifiée selon l'origine ethnique (asiatique et non asiatique) et le stade de la maladie (IB, II et IIIA). Alecensa était administré par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour pendant une durée totale de 2 ans, ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. La chimiothérapie à base de platine était administrée par voie intraveineuse pendant 4 cycles, chaque cycle durant 21 jours, selon un des schémas thérapeutiques suivants :

Cisplatine 75 mg/m² le Jour 1 plus vinorelbine 25 mg/m² les jours 1 et 8 ;

Cisplatine 75 mg/m² le Jour 1 plus gemcitabine 1 250 mg/m² les jours 1 et 8 ;

Cisplatine 75 mg/m² le Jour 1 plus pemetrexed 500 mg/m² le jour 1.

En cas d'intolérance à un des protocoles à base de cisplatine, le carboplatine était administré à la place du cisplatine dans les associations ci-dessus à une dose d'aire sous la courbe (ASC) du carboplatine libre de 5 mg/mL/min ou 6 mg/mL/min.

Le critère principal d'efficacité était la survie sans maladie (DFS) évaluée par l'investigateur. La DFS était définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'apparition de l'un des événements suivants : première récurrence documentée de la maladie ; nouveau CBNPC primaire ; ou décès, toutes causes confondues, selon l'évènement survenant en premier. Les critères secondaires et exploratoires d'efficacité étaient la survie globale (OS) et le délai de récurrence au niveau du système nerveux central (CNS) (DFS-SNC) ou décès.

Un total de 257 patients a été étudié : 130 patients ont été randomisés dans le bras Alecensa, et 127 patients ont été randomisés dans le bras chimiothérapie. Globalement, l'âge médian était de 56 ans (intervalle : 26 à 87), et 24 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 52 % étaient des femmes, 56 % étaient asiatiques, 60 % n'avaient jamais fumé, 53 % avaient un indice de performance ECOG de 0, 10 % avaient un stade IB, 36 % avaient un stade II et 54 % avaient un stade IIIA.

ALINA a démontré une amélioration statistiquement significative de la DFS chez les patients traités par Alecensa par rapport aux patients traités par chimiothérapie dans les populations de patients de stade II – IIIA et de stade IB (≥ 4 cm) – IIIA (ITT). Les données d'OS n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la DFS avec 2,3 % de décès rapportés dans l'ensemble. La durée médiane du suivi de survie était de 27,8 mois dans le bras Alecensa et de 28,4 mois dans le bras chimiothérapie.

Les résultats d'efficacité de la DFS sont résumés dans le tableau 4 et la figure 1.

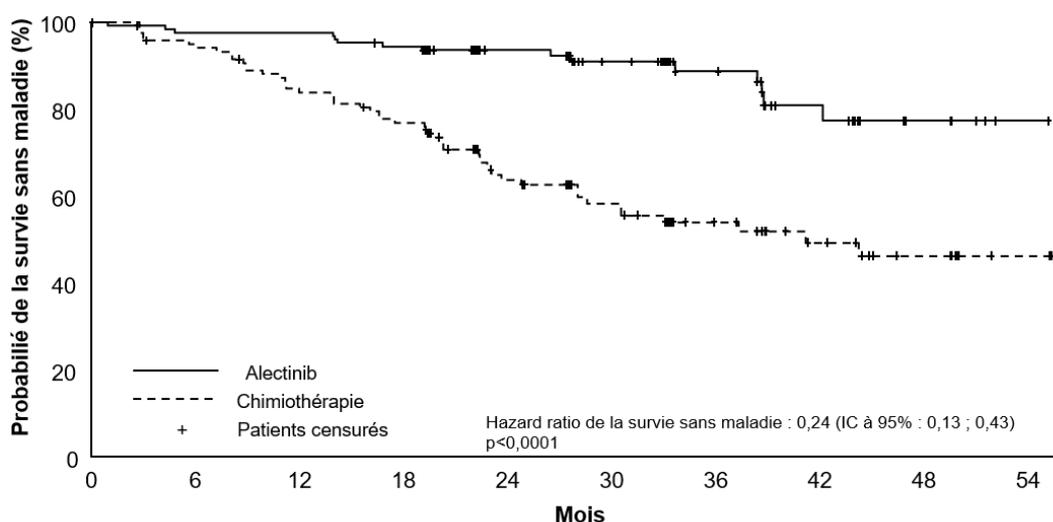
Tableau 4 Résultats de la DFS évalués par l'investigateur dans ALINA

Critères d'efficacité	Stade II – IIIA		Population ITT	
	Alecensa N=116	Chimiothérapie N=115	Alecensa N=130	Chimiothérapie N=127
Nombre d'événements de la DFS (%)	14 (12,1)	45 (39,1)	15 (11,5)	50 (39,4)
Médiane de la DFS (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	44,4 (27,8 ; NE)	NE (NE ; NE)	41,3 (28,5 ; NE)
HR stratifié (IC à 95 %)*	0,24 (0,13 ; 0,45)		0,24 (0,13 ; 0,43)	
Valeur de p (log-rank)*	< 0,0001		< 0,0001	

DFS = survie sans maladie ; ITT = intention de traiter ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; HR = hazard ratio

* Stratifié selon l'origine ethnique dans le stade II-IIIa, stratifié selon l'origine ethnique et le stade IB-IIIa.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la DFS évaluée par l'investigateur dans la population ITT



Patients à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Alectinib	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
Chimiothérapie	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

Traitement du CBNPC avancé ALK-positif

Patients naïfs de traitement

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa ont été étudiées dans un essai clinique international randomisé de phase III, en ouvert (BO28984, ALEX) chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC ALK-positif. Des tests centralisés évaluant la positivité de l'expression de la protéine ALK dans des échantillons de tissus de tous les patients par immunohistochimie avec le kit Ventana anti-ALK (D5F3), étaient requis avant la randomisation dans l'essai.

Un total de 303 patients a été inclus dans l'essai de phase III, 151 patients randomisés dans le bras crizotinib et 152 patients randomisés dans le bras Alecensa, recevant Alecensa par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

L'indice de performance ECOG ((Eastern Cooperative Oncology Group) (0/1 vs. 2)), l'origine ethnique (asiatique vs. non asiatique) et les métastases cérébrales (SNC) à l'inclusion (oui vs. non) étaient des critères de stratification de la randomisation. Le critère principal d'évaluation de l'essai était de montrer la supériorité d'Alecensa versus crizotinib, basée sur la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation de l'investigateur utilisant RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion dans le bras Alecensa étaient un âge médian de 58 ans (54 ans dans le bras crizotinib), 55 % de femmes (58 % dans le bras crizotinib), 55 % de non asiatiques (54 % dans le bras crizotinib), 61 % sans antécédent tabagique (65 % dans le bras crizotinib), 93 % ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (93 % dans le bras crizotinib), 97 % à un stade IV de la maladie (96 % dans le bras crizotinib), 90 % ayant une histologie d'adénocarcinome (94 % dans le bras crizotinib), 40 % ayant des métastases cérébrales à l'inclusion (38 % dans le bras crizotinib) et 17 % ayant précédemment reçu une radiothérapie au niveau cérébral (14 % dans le bras crizotinib).

L'essai a atteint son critère principal lors de l'analyse primaire, montrant une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression par l'investigateur. Les données d'efficacité sont résumées dans le Tableau 5 et la courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur est représentée en Figure 2.

Tableau 5 Résumé des résultats d'efficacité de l'étude BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alectinib N=152
Durée médiane de suivi (mois)	17,6 (limite 0,3 – 27,0)	18,6 (limite 0,5 – 29,0)
Critères primaires d'efficacité		
Survie Sans Progression (INV) Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)	102 (68 %)	62 (41 %)
Médiane (mois) [IC à 95 %]	11,1 [9,1 ; 13,1]	NE [17,7 ; NE]
Risque Relatif (HR) [IC à 95 %] log rank p-value stratifié		0,47 [0,34 ; 0,65] p<0,0001
Critères secondaires d'efficacité		
Survie Sans Progression (CRI)* Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)	92 (61 %)	63 (41 %)
Médiane (mois) [IC à 95 %]	10,4 [7,7 ; 14,6]	25,7 [19,9 ; NE]
Risque Relatif (HR) [IC à 95 %] log rank p-value stratifié		0,50 [0,36 ; 0,70] p<0,0001
Temps de progression cérébrale (CRI)*, ** Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)	68 (45 %)	18 (12 %)
Rapport de risque instantané cause-spécifique [IC à 95 %] log rank p-value stratifié		0,16 [0,10 ; 0,28]

	Crizotinib N=151	Alectinib N=152
Incidence cumulée à 12 mois de la progression cérébrale (CRI) en % [IC à 95 %]	41,4 % [33,2 ; 49,4]	9,4 % [5,4 ; 14,7]
p<0,0001		
Taux de réponse objectif (INV)*, *** Répondeurs n (%) [IC à 95 %]	114 (75,5 %) [67,8 ; 82,1]	126 (82,9 %) [76,0 ; 88,5]
Survie globale* Nombre de patients ayant présenté un événement N (%) Médiane (mois) [IC à 95 %] Risque Relatif (HR) [IC à 95 %]	40 (27 %) NE [NE ; NE]	35 (23 %) NE [NE ; NE]
Durée de Réponse (INV) Médiane (mois) [IC à 95 %]	N=114 11,1 [7,9 ; 13,0]	N=126 NE [NE ; NE]
Taux de réponse objectif cérébral chez des patients avec métastases cérébrales mesurables à l'inclusion Répondeurs cérébraux n (%) [IC à 95 %] Nombre de réponses cérébrales complètes (%) Durée de réponse cérébrale, médiane (mois) [IC à 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]
Taux de réponse objectif cérébral chez des patients avec métastases cérébrales mesurables et non mesurables à l'inclusion (CRI) Répondeurs cérébraux n (%) [IC à 95 %] Nombre de réponses cérébrales complètes (%) Durée de réponse cérébrale, médiane (mois) [IC à 95 %]	N=58 15 (25,9 %) [15,3 ; 39,0] 5 (9 %) 3,7 [3,2 ; 6,8]	N=64 38 (59,4 %) [46,4 ; 71,5] 29 (45 %) NE [17,3 ; NE]

* Principaux critères secondaires d'évaluation hiérarchisés

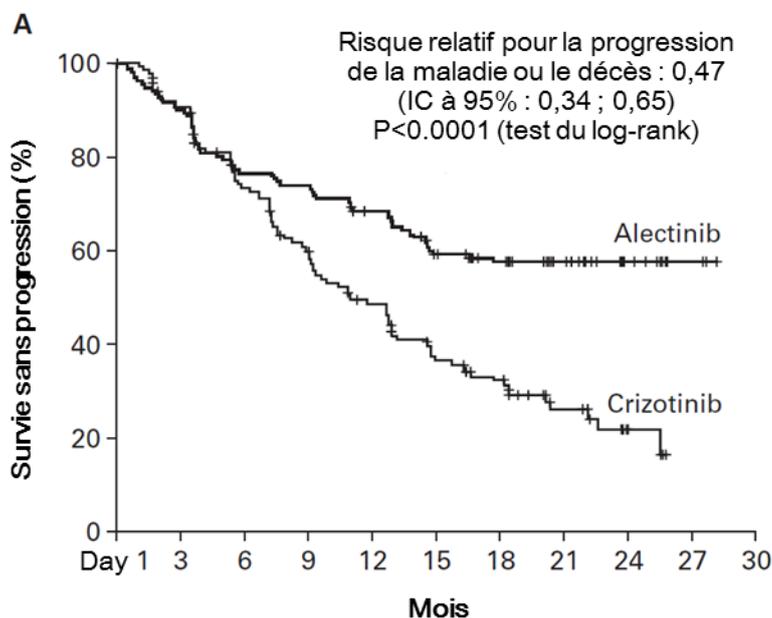
** Analyse de risque compétitive de la progression cérébrale, de la progression systémique et du décès en tant qu'événements compétitifs

*** 2 patients dans le bras crizotinib et 6 patients dans le bras alectinib ont eu une réponse complète

IC = intervalle de confiance ; CRI = comité de revue indépendant ; INV = investigateur ; NE = non estimable

Le bénéfice de la survie sans progression était cohérent pour les patients avec des métastases cérébrales à l'inclusion (hazard ratio (HR) = 0,40, intervalle de confiance (IC) à 95 % [0,25 ; 0,64], survie sans progression médiane pour Alecensa = non estimable (NE), IC à 95 % [9,2 ; NE], survie sans progression médiane pour crizotinib = 7,4 mois, IC à 95 % [6,6 ; 6,9]) et sans métastase cérébrale à l'inclusion (HR = 0,51, IC à 95 % [0,33 ; 0,80], survie sans progression médiane pour Alecensa = NE, IC à 95 % [NE ; NE], survie sans progression médiane pour crizotinib = 14,8 mois, IC à 95 % [10,8 ; 20,3]), indiquant un bénéfice d'Alecensa sur le crizotinib dans les deux sous-groupes.

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans l'étude BO28984 (ALEX)



Nombre de patients à risque

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

Patients pré-traités par crizotinib

La sécurité et l'efficacité d'Alecensa ont été étudiées chez des patients atteints de CBNPC ALK-positif, pré-traités par crizotinib, dans le cadre de deux essais cliniques de phase I/II (NP28673 et NP28761).

NP28673

L'étude NP28673 était une étude de phase I/II mono-bras, multicentrique, conduite chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé et ayant préalablement progressé après un traitement par crizotinib. Outre le crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement préalable par chimiothérapie. Un total de 138 patients a été inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu Alecensa par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Le critère principal était d'évaluer l'efficacité d'Alecensa par le taux de réponse objective à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST version 1.1 dans la population générale (avec ou sans exposition préalable à des traitements de chimiothérapie cytotoxique). Le co-critère primaire était d'évaluer le taux de réponse objective à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendante (CRI) utilisant les critères RECIST version 1.1 chez les patients ayant été préalablement exposés à des traitements de chimiothérapie cytotoxique. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux de réponse objective estimée était au-dessus du seuil pré-spécifié de 35 % alors le résultat était considéré comme statistiquement significatif.

La démographie des patients était cohérente avec celle décrite dans la population des CBNPC ALK-positif. Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient constituées de 67 % de caucasiens, 26 % d'asiatiques, 56 % de femmes et l'âge médian était de 52 ans. La majorité des patients n'avait pas d'antécédent tabagique (70 %). L'indice de performance ECOG à l'initiation était de 0 ou 1 chez 90,6 % des patients et 2 chez 9,4 % des patients. Lors de l'inclusion dans l'étude, 99 % des patients présentaient une maladie de stade IV, 61 % présentaient des métastases cérébrales et 96 % des tumeurs étaient considérées comme des adénocarcinomes. Parmi les patients inclus dans

l'étude, 20 % des patients avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 80 % avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

Etude NP28761

L'étude NP28761 était une étude de phase I/II mono-bras, multicentrique, conduite chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé et ayant préalablement progressé après un traitement par crizotinib. Outre le crizotinib, les patients pouvaient avoir reçu un traitement préalable de chimiothérapie. Un total de 87 patients était inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu Alecensa par voie orale, à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Le critère principal était d'évaluer l'efficacité d'Alecensa par le taux de réponse objectif à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendant (CRI) utilisant les critères RECIST version 1.1. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux de réponse objective estimée était au-dessus du seuil pré-spécifié de 35 % alors le résultat était considéré comme statistiquement significatif.

La démographie des patients était cohérente avec celle décrite dans la population des CBNPC ALK-positif. Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient constituées de 84 % de caucasiens, 8 % d'asiatiques, 55 % de femmes. L'âge médian était de 54 ans. La majorité des patients n'avait pas d'antécédent tabagique (62 %). L'indice de performance ECOG à l'initiation était de 0 ou 1 pour 89,7 % des patients et de 2 pour 10,3 % des patients. Lors de l'inclusion dans l'étude, 99 % des patients présentaient une maladie de stade IV, 60 % présentaient des métastases cérébrales et 94 % des tumeurs des patients étaient considérées comme des adénocarcinomes. Parmi les patients inclus dans l'étude, 26 % des patients avaient progressé après un traitement préalable par crizotinib et 74 % avaient progressé après un traitement par crizotinib et après au moins un traitement de chimiothérapie.

Les résultats principaux des études NP28673 et NP28761 sont résumés dans le Tableau 6. Un résumé de l'analyse poolée des critères SNC est présenté dans le Tableau 7.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité des études NP28673 et NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg Deux fois par jour	NP28761 Alecensa 600 mg Deux fois par jour
Durée moyenne de suivi (mois)	21 (limite 1 – 30)	17 (limite 1 – 29)
Critères primaires d'efficacité		
Taux de réponse objective (CRI) dans la population pour laquelle une réponse était évaluable	N=122 ^a	N = 67 ^b
Répondeurs N (%) [IC 95 %]	62 (50,8 %) [41,6 % ; 60,0 %]	35 (52,2 %) [39,7 % ; 64,6 %]
Taux de réponse objective (CRI) chez les patients pré-traités par chimiothérapie	N = 96	
Répondeurs N (%) [IC 95 %]	43 (44,8 %) [34,6 % ; 55,3 %]	
Critères secondaires d'efficacité		
Durée de la réponse (CRI)	N = 62	N = 35
Nombre de patients ayant présenté un événement N (%)	36 (58,1 %)	20 (57,1 %)
Médiane (mois) [IC 95 %]	15,2 [11,2 ; 24,9]	14,9 [6,9 ; NE]
Survie Sans Progression (CRI)	N = 138	N = 87
Nombre de patients ayant présenté un événement N (%)	98 (71,0 %)	58 (66,7)
Durée de la médiane (mois) [IC 95 %]	8,9 [5,6 ; 12,8]	8,2 [6,3 ; 12,6]

IC = intervalle de confiance ; CRI = comité de revue indépendant ; NE = non estimable

^a Selon le comité de revue indépendant, 16 patients ne présentaient pas de maladie mesurable à l'initiation et n'ont pas été inclus dans la population pour laquelle une réponse était évaluable.

^b Selon le comité de revue indépendant, 20 patients ne présentaient pas de maladie mesurable à l'initiation et n'ont pas été inclus dans la population pour laquelle une réponse était évaluable.

Les résultats du taux de réponse objective des études NP28673 et NP28761 étaient cohérents dans tous les sous-groupes de patients caractérisés à l'initiation de l'étude, tels que l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de performance ECOG, la présence de métastases cérébrales et le traitement préalable par chimiothérapie, notamment si l'on considère le faible nombre de patients dans quelques sous-groupes.

Tableau 7 Résumé de l'analyse poolée des critères SNC à partir des études NP28673 et NP28761

Paramètres cérébraux (NP28673 et NP28761)	Alecensa 600 mg deux fois par jour
Patients porteurs de métastases cérébrales mesurables à l'inclusion	N= 50
Taux de réponse objective cérébrale (CRI)	32 (64,0 %)
Répondeurs (%)	[49,2 % ; 77,1 %]
[IC 95 %]	11 (22,0 %)
Réponse Complète	21 (42,0 %)
Réponse Partielle	
Durée de réponse objective cérébrale (CRI)	N=32
Nombre de patients ayant présenté un événement N (%)	18 (56,3 %)
Médiane (mois)	11,1
[IC 95 %]	[7,6 ; NE]

IC = intervalle de confiance ; CRI = comité de revue indépendante ; NE = non estimable

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Alecensa dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le carcinome du poumon (carcinome à petites cellules et non à petites cellules) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques pour alectinib et son principal métabolite actif (M4) ont été caractérisés chez les patients CBNPC ALK-positif et les sujets sains. Selon les analyses pharmacocinétiques de population, la moyenne géométrique (coefficient de variation %) de l'état d'équilibre de la C_{max} , C_{min} et ASC_{0-12hr} pour alectinib était environ de 665 ng/mL (44,3 %), 572 ng/mL (47,8 %) et 7430 ng*h/mL (45,7 %), respectivement. La moyenne géométrique de l'état d'équilibre de la C_{max} , C_{min} et ASC_{0-12hr} pour le métabolite M4 était environ de 246 ng/mL (45,4 %), 222 ng/mL (46,6 %) et 2810 ng*h/mL (45,9 %), respectivement.

Absorption

Après l'administration orale d'une dose de 600 mg deux fois par jour avec un repas, chez des patients CBNPC ALK-positif, alectinib était absorbé à un T_{max} après 4 à 6 heures environ.

L'état d'équilibre d'alectinib est atteint dans les 7 jours avec une administration continue de 600 mg deux fois par jour. Le rapport d'accumulation pour le régime posologique de 600 mg deux fois par jour était d'environ 6 fois. L'analyse pharmacocinétique de population soutient la proportionnalité de doses pour alectinib sur l'intervalle de doses allant de 300 à 900 mg à jeun.

La biodisponibilité absolue des gélules alectinib était de 36,9 % (IC à 90 % : 33,9 % ; 40,3 %) avec un repas chez des sujets sains.

Après l'administration d'une dose orale unique de 600 mg avec un repas riche en graisses et en calories, l'exposition d'alectinib et du métabolite M4 a triplé par rapport à celle dans des conditions de jeûne (voir rubrique 4.2).

Distribution

Alectinib et son principal métabolite M4 sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines (>99 %) indépendamment de la concentration de la substance active. A des concentrations cliniquement significatives, les rapports de concentration moyens sang/plasma *in vitro* d'alectinib et du métabolite M4 sont de 2,64 et 2,50 respectivement.

Le volume de distribution moyen géométrique à l'état d'équilibre (V_{ss}) d'alectinib après administration intraveineuse (IV) était de 475 L, ce qui indique une large distribution tissulaire.

Selon les données *in vitro*, alectinib n'est pas un substrat de la P-gp. Alectinib et le métabolite M4 ne sont pas des substrats de la BCRP ou du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1BI/B3.

Biotransformation

Des études de métabolisme *in vitro* ont montré que le CYP3A4 était le principal isoenzyme impliqué dans le métabolisme d'alectinib et de son principal métabolite M4. Sa contribution est estimée à 40-50 % du métabolisme d'alectinib. Les résultats de l'étude du bilan de masse humaine a démontré qu'alectinib et le métabolite M4 étaient les principaux agents circulant dans le plasma, avec 76 % de la radioactivité totale dans le plasma. Le rapport de la moyenne géométrique métabolite/molécule mère à l'état d'équilibre est de 0,399.

Le métabolite M1b a été détecté en tant que métabolite mineur *in vitro* et dans le plasma chez des sujets sains. La formation du métabolite M1b et de son isomère mineur M1a serait probablement catalysée par une association d'isoenzymes du CYP (comprenant des isoenzymes autres que le CYP3A) et des enzymes aldéhyde déshydrogénases.

Des études *in vitro* indiquent que ni alectinib ni son métabolite actif majeur (M4) n'inhibent les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes. Alectinib n'inhibe pas les transporteurs OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2 à des concentrations cliniquement pertinentes *in vitro*.

Élimination

Après administration d'une dose unique d'alectinib marqué au ^{14}C administré par voie orale à des sujets sains, la majorité de la radioactivité a été excrétée dans les fèces (Récupération moyenne : 97,8 %) avec une excrétion minimale dans les urines (Récupération moyenne : 0,46 %). Dans les fèces, 84 % et 5,8 % de la dose a été excrétée sous forme inchangée d'alectinib ou du métabolite M4, respectivement.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (CL / F) d'alectinib était de 81,9 L/heure. La moyenne géométrique des estimations de demies-vie d'élimination individuelle pour l'alectinib était de 32,5 heures. Les valeurs correspondantes pour le métabolite M4 étaient 217 L/heure et 30,7 heures, respectivement.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Des quantités négligeables d'alectinib et du métabolite actif M4 sont excrétées sous forme inchangée dans les urines (< 0,2 % de la dose). D'après une analyse pharmacocinétique de population, les expositions à alectinib et au métabolite M4 étaient similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et une fonction rénale normale. La pharmacocinétique d'alectinib n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

L'élimination d'alectinib étant principalement métabolisé par le foie, une insuffisance hépatique peut augmenter la concentration plasmatique d'alectinib et/ou son métabolite principal M4. D'après une analyse pharmacocinétique de population, les expositions à alectinib et au métabolite M4 étaient similaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et une fonction hépatique normale.

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la C_{max} d'alectinib était identique et l' ASC_{inf} d'alectinib était 2,2 fois plus élevée par rapport aux mêmes paramètres chez des sujets sains appariés. La C_{max} et l' ASC_{inf} de son métabolite M4 ont été respectivement plus basses de 39 % et 34 %, conduisant à une exposition combinée à alectinib et à M4 (ASC_{inf}) 1,8 fois plus élevée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère par rapport aux sujets sains appariés.

L'étude de l'insuffisance hépatique a également inclus un groupe de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et une exposition à alectinib modérément plus élevée a été observée dans ce groupe par rapport aux sujets sains appariés. Cependant, les patients du groupe Child-Pugh B n'ont généralement pas présenté d'anomalies de la bilirubine, de l'albumine ou du taux de prothrombine, suggérant qu'ils ne sont pas complètement représentatifs des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avec une capacité métabolique diminuée.

Effets de l'âge, du poids corporel, de l'origine ethnique et du sexe

L'âge, le poids corporel, l'origine ethnique et du sexe n'ont pas eu d'effet clinique significatif sur l'exposition systémique à alectinib et au métabolite M4. Les patients inclus dans les essais cliniques avaient un poids corporel entre 36,9 et 123 kg. Aucune donnée n'est disponible pour les patients de très haut poids corporel (>130 kg) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène d'alectinib.

Mutagénicité

Alectinib n'était pas mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) mais a induit une légère augmentation des aberrations numériques dans le test cytogénétique *in vitro* utilisant des cellules de poumon de hamster chinois (CHL) avec activation métabolique et des micronoyaux dans le test du micronoyau sur la moelle osseuse de rat. Le mécanisme d'induction des micronoyaux était la ségrégation de chromosomes anormaux (aneugénicité) et non un effet clastogène sur les chromosomes.

Insuffisance de la fertilité

Aucune étude de fertilité chez les animaux n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'alectinib. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâle et femelle n'a été observé dans les études toxicologiques en général. Ces études ont été conduites chez les rats et les singes, à une exposition égale ou supérieure à, respectivement, 2,6 et 0,5 fois l'exposition chez l'Homme, mesurée à partir de l'Aire Sous la Courbe (ASC), à la posologie recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Tératogénicité

Alectinib a induit des toxicités embryo-fœtales chez des rates et lapines gravides. Chez les rates gravides ; alectinib a induit une perte embryo-fœtale totale (avortement spontané) à des expositions correspondantes à 4,5 fois l'exposition de l'ASC humaine ; des petits fœtus au retard d'ossification et des anomalies mineures des organes à des expositions correspondantes à 2,7 fois l'exposition de l'ASC humaine. Chez des lapines gravides, alectinib a induit une perte embryo-fœtale, des petits fœtus et a augmenté l'incidence de variations squelettiques à des expositions correspondantes à 2,9 fois l'exposition de l'ASC humaine à la dose recommandée.

Autres

Alectinib absorbe les ultra-violets (UV) entre 200 et 400 nm et a démontré un potentiel phototoxique dans un test *in vitro* de phototoxicité sur une culture de fibroblastes murins après une irradiation par UVA.

Dans les études toxicologiques à doses répétées, les organes cibles chez les rats et les singes lors d'une exposition cliniquement significative ont inclus, sans être limités à ces systèmes : le système érythroïde, le tractus gastro-intestinal et le système hépatobiliaire.

Une morphologie anormale des érythrocytes a été observée à exposition égale ou supérieure à 10-60 % de l'exposition chez l'homme mesurée à partir de l'ASC à la posologie recommandée. L'extension de la zone de prolifération dans la muqueuse gastro-intestinale (GI) chez les deux espèces a été observée à exposition égale ou supérieure à 20-120 % de l'exposition chez l'homme mesurée à partir de l'ASC à la posologie recommandée chez les deux espèces. Une augmentation de la

phosphatase alcaline hépatique (PAL) et de la bilirubine directe ainsi que de la vacuolisation / dégénérescence / nécrose des épithéliums des canaux biliaires et l'élargissement / nécrose focale des hépatocytes ont été observées chez les rats et / ou singes à exposition égale ou supérieure à 20-30 % de l'exposition chez l'homme mesurée à partir de l'ASC à la posologie recommandée.

Un effet hypotenseur léger a été observé chez les singes à expositions cliniquement significatives.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium
Carmellose calcique

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Carraghénanes
Chlorure de potassium
Dioxyde de titane (E171)
Amidon de maïs
Cire de carnauba

Encre d'impression

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque d'aluminium carmin d'indigo(E132)
Cire de carnauba
Gomme laquée blanche
Monooléate de glyceryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacons

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Polyamide/Alu/PVC/Alu) en aluminium/aluminium contenant 8 gélules.
Taille de conditionnement : 224 (4 boîtes de 56) gélules.

Flacon PEHD muni d'une fermeture de sécurité enfant et d'un déshydratant intégré.

Taille de conditionnement : 240 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 février 2017
Date du dernier renouvellement : 15 juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

● Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

● Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

● Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): Afin d'évaluer davantage l'efficacité d'Alecensa en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB (≥ 4 cm) – IIIA ALK-positif, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats suivants de l'étude BO40336 :	
● Résultats descriptifs de la DFS et de l'OS mis à jour	Q3 2025
● Résultats de suivi de survie à 5 ans	Q3 2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR POUR LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules
alectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

224 (4 boîtes de 56) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1169/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI CARTON INTERMEDIAIRE POUR LA PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules
alectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1169/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules
alectinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules
alectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

240 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1169/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

alecensa

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alecensa 150 mg, gélules
alectinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

240 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine et à maintenir soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1169/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Alecensa 150 mg gélules Alectinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Alecensa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Alecensa
3. Comment prendre Alecensa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Alecensa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Alecensa et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Alecensa ?

Alecensa est un médicament anticancéreux dont la substance active est l'alectinib.

Dans quels cas utiliser Alecensa ?

Alecensa est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer bronchique non à petites cellules » (« CBNPC ») « ALK-positif » - cela signifie que vos cellules cancéreuses ont un défaut dans un gène qui produit une enzyme appelée fusion ALK (anaplastic lymphoma kinase), voir « Comment agit Alecensa ? » ci-dessous.

Alecensa peut vous être prescrit :

- après l'ablation de votre cancer en tant que traitement post-chirurgical (adjuvant), ou
- en traitement initial de votre cancer du poumon qui s'est propagé à d'autres parties du corps (avancé), ou si vous avez déjà été précédemment traité avec un médicament contenant du « crizotinib ».

Comment agit Alecensa ?

Alecensa bloque l'action d'une enzyme appelée « ALK tyrosine kinase ». Des formes anormales de cette enzyme (en raison d'un défaut du gène qui la code) favorisent la croissance des cellules cancéreuses. Alecensa peut ralentir ou stopper la croissance de votre cancer et peut empêcher la tumeur de réapparaître après son ablation chirurgicale. Il peut également aider à diminuer le développement de votre cancer.

Si vous avez des questions sur la façon dont Alecensa agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Alecensa

Ne prenez jamais Alecensa

- Si vous êtes allergique à l'alectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Alecensa.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Alecensa :

- si vous avez déjà eu des problèmes gastriques ou intestinaux comme des trous (perforation) ou si vous avez des affections provoquant une inflammation à l'intérieur de l'abdomen (diverticulite), ou si votre cancer s'est propagé dans votre abdomen (métastase). Il est possible qu'Alecensa augmente le risque de développer des perforations de la paroi de votre intestin.
- si vous avez un problème héréditaire appelé « intolérance au galactose », « déficience congénitale en lactase » ou « malabsorption de glucose-galactose ».

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Alecensa.

Prévenez immédiatement votre médecin après avoir pris Alecensa :

- si vous avez des douleurs sévères au niveau de l'estomac ou de l'abdomen, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements ou une rigidité abdominale ou ballonnement, car ceux-ci peuvent être des symptômes de perforation de la paroi de votre intestin.

Alecensa peut entraîner des effets indésirables dont vous devez informer immédiatement votre médecin. Cela inclut :

- Troubles hépatiques (hépatotoxicité). Votre médecin vous prescrira des analyses de sang avant de débuter le traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de votre traitement puis moins souvent. Ces analyses ont pour but de vérifier le bon fonctionnement de votre foie avec la prise d'Alecensa. Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition des signes suivants : coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux, douleur à droite de l'estomac, urines noires, démangeaisons de la peau, sensation de faim diminuée, nausées ou vomissements, sensation de fatigue, saignements ou apparition de bleus plus importante que normalement.
- Rythme cardiaque ralenti (bradycardie).
- Inflammation du poumon (pneumopathie) - Durant le traitement, Alecensa peut entraîner des gonflements (inflammation) des poumons sévères ou pouvant menacer le pronostic vital. Les signes peuvent être similaires à ceux d'un cancer du poumon. Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes existants notamment une difficulté à respirer, un essoufflement, une toux avec ou sans mucus ou une fièvre.
- Douleurs sévères des muscles, sensibilité et faiblesse (myalgies). Votre médecin vous fera des tests sanguins toutes les 2 semaines durant le premier mois et au besoin pendant le traitement par Alecensa. Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de nouveaux signes ou d'aggravation de signes liés aux problèmes musculaires, dont des douleurs inexplicables des muscles ou des douleurs musculaires qui ne disparaissent pas, des sensibilités ou des faiblesses.
- Destruction anormale des globules rouges (anémie hémolytique). Prévenez immédiatement votre médecin si vous vous sentez fatigué, faible ou essoufflé.

Faites attention à cela lorsque vous prenez Alecensa. Pour plus d'informations, voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » en rubrique 4.

Sensibilité au soleil

Ne vous exposez pas au soleil pendant toute la durée du traitement par Alecensa et jusqu'à au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Vous aurez besoin d'appliquer une protection solaire et un baume

pour les lèvres avec un indice de protection (SPF) de 50 ou plus pour vous aider à vous protéger des coups de soleil.

Analyses de sang et suivi

Lorsque vous prendrez Alecensa votre médecin vous prescrira des analyses de sang avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de votre traitement puis moins souvent. Ces analyses ont pour but de contrôler le bon fonctionnement de votre foie ou de vos muscles avec la prise d'Alecensa.

Enfants et adolescents

Alecensa n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Alecensa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments vendus sans ordonnances et les compléments à base de plantes. Alecensa peut perturber le mécanisme d'action d'autres médicaments, qui eux-mêmes peuvent perturber le mécanisme d'action d'Alecensa.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- La digoxine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques
- Le dabigatran etexilate, un médicament utilisé pour traiter les caillots de sang
- Le méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter les inflammations articulaires sévères, les cancers et le psoriasis, une maladie de la peau
- Le nilotinib, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancers
- Le lapatinib, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancers du sein
- La mitoxantrone, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancers ou pour traiter la sclérose en plaques (une maladie qui affecte le système nerveux central qui endommage le revêtement protégeant les nerfs)
- L'everolimus, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancers ou utilisé pour prévenir le rejet par le système immunitaire du corps d'organes transplantés
- Le sirolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet par le système immunitaire du corps d'organes transplantés
- Le topotécan, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancers
- Des médicaments utilisés pour traiter le syndrome d'immunodéficience acquise/virus de l'immunodéficience humaine (SIDA/VIH) (par ex : ritonavir, saquinavir)
- Des médicaments utilisés pour traiter des infections, incluant des médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques (antifongiques tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole) et des médicaments pour traiter certains types d'infections bactériennes (antibiotiques tels que la télichromycine)
- Le millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Des médicaments utilisés pour faire cesser les convulsions ou crises épileptiques (antiépileptiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital)
- Des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (par ex : la rifampicine ou la rifabutine)
- La néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression

Contraceptifs oraux

Si vous prenez Alecensa en utilisant des contraceptifs oraux, les contraceptifs oraux peuvent être moins efficaces.

Alecensa avec des aliments et boissons

Informez votre médecin ou pharmacien si vous buvez du jus de pamplemousse ou mangez des pamplemousses ou des oranges amères pendant le traitement par Alecensa. Cela pourrait modifier la quantité d'Alecensa dans votre corps.

Contraception, grossesse et allaitement – Information pour les femmes

Contraception- Information pour les femmes

- Vous ne devez pas être enceinte lorsque vous prenez ce médicament. S'il est possible que vous soyez enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Parlez à votre médecin des méthodes de contraception adéquates pour vous et votre partenaire. Si vous prenez Alecensa en utilisant des contraceptifs oraux, les contraceptifs oraux peuvent être moins efficaces.

Grossesse

- Ne prenez pas Alecensa si vous êtes enceinte. Il pourrait être nocif pour votre bébé.
- Si vous êtes enceinte lorsque vous prenez ce traitement ou au cours des 3 mois suivant l'arrêt du traitement, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Allaitement

- N'allaitiez pas lorsque vous prenez ce traitement. On ne sait pas si Alecensa peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soyez très prudent(e) en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines pendant votre traitement par Alecensa car vous pouvez développer des troubles de la vision ou un ralentissement du rythme cardiaque ou une pression sanguine basse pouvant conduire à un évanouissement ou à des vertiges.

Alecensa contient du lactose

Alecensa contient du lactose (un type de sucre). Si vous avez été informé par votre médecin que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, contacter votre médecin avant de débiter ce traitement.

Alecensa contient du sodium

Ce médicament contient 48 mg de sodium (composant principal du sel de table) par dose journalière recommandée (1200 mg). Cela équivaut à 2,4 % de l'apport journalier maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre Alecensa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Quelle dose prendre ?

- La dose recommandée est de 4 gélules (600 mg) deux fois par jour.
- Cela signifie que vous prenez un total de 8 gélules (1200 mg) par jour.

Si vous avez des problèmes hépatiques sévères avant le début de votre traitement par Alecensa :

- La dose recommandée est de 3 gélules (450 mg) deux fois par jour.
- Cela signifie que vous prenez un total de 6 gélules (900 mg) par jour.

Si nécessaire, votre médecin pourra diminuer votre dose, arrêtez temporairement ou définitivement votre traitement si vous ne vous sentez pas bien.

Comment prendre Alecensa ?

- Alecensa doit être pris par voie orale. Avalez chaque gélule entière. Ne pas ouvrir ni dissoudre les capsules.
- Vous devez prendre Alecensa avec de la nourriture.

Si vous vomissez après avoir pris Alecensa

Si vous vomissez après avoir pris une dose d'Alecensa, ne prenez pas de dose supplémentaire, prenez juste la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous avez pris plus d'Alecensa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Alecensa que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement. Prenez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Alecensa

- Si votre prochaine dose est dans plus de 6 heures, prenez les gélules oubliées dès que vous y pensez.
- Si votre prochaine dose est dans moins de 6 heures, ne prenez pas les gélules oubliées. Puis, prenez les gélules suivantes à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Alecensa

N'arrêtez pas ce médicament sans en parler à votre médecin. Il est important de prendre Alecensa deux fois par jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation d'Alecensa, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec ce médicament.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants.

Votre médecin pourra diminuer votre dose, arrêtez temporairement ou définitivement votre traitement :

- Apparition de nouveaux signes ou aggravation des symptômes existants notamment une difficulté à respirer, un essoufflement, une toux avec ou sans sécrétions ou une fièvre - les symptômes peuvent être similaires à ceux de votre cancer du poumon (signes potentiels d'inflammation du poumon – pneumopathie). Alecensa peut entraîner durant le traitement une inflammation sévère des poumons ou menaçant le pronostic vital.

- Coloration jaune de votre peau ou du blanc de vos yeux, douleur à droite de l'estomac, urines noires, démangeaisons de la peau, sensation de faim diminuée, nausées ou vomissements, sensation de fatigue, saignements ou apparition de bleus plus importante que normalement (signes potentiels de troubles hépatiques).
- Apparition de nouveaux signes ou d'aggravation de symptômes existant de troubles musculaires, dont des douleurs musculaires inexpliquées ou des douleurs musculaires qui ne disparaissent pas, des sensibilités ou des faiblesses (signes potentiels de troubles musculaires).
- Un évanouissement, des vertiges ou une pression sanguine basse (signes potentiels de ralentissement du rythme cardiaque).
- Sensation de fatigue, faiblesse ou essoufflement (signes potentiels d'une destruction anormale des globules rouges, appelée anémie hémolytique).

Autres effets indésirables

Informez votre médecin, pharmacien, ou infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Résultats anormaux des tests sanguins pour vérifier des problèmes hépatiques (niveau élevé d'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et bilirubine)
- Résultats anormaux des tests sanguins pour vérifier des lésions musculaires (niveau élevé de créatine phosphokinase)
- Résultats anormaux des analyses sanguines visant à contrôler une maladie du foie ou des troubles osseux (taux élevé de la phosphatase alcaline)
- Vous pouvez vous sentir fatigué, faible ou essoufflé en raison d'une diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie)
- Vomissement - si vous vomissez après avoir pris une dose de Alecensa, ne prenez pas de dose supplémentaire, prenez juste la prochaine dose à l'heure habituelle
- Constipation
- Diarrhée
- Nausées
- Eruption cutanée
- Excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement (œdème)
- Prise de poids.

Fréquents (peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Résultats anormaux des analyses sanguines visant à contrôler la fonction rénale (taux élevé de créatine)
- Inflammation de la muqueuse buccale
- Hypersensibilité au soleil – Ne vous exposez pas au soleil pendant toute la durée du traitement par Alecensa et jusqu'à au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Vous aurez besoin d'appliquer une protection solaire et un baume pour les lèvres avec un indice de protection de 50 ou plus pour vous aider à vous protéger des coups de soleil.
- Altération du goût
- Trouble de la vision dont notamment une vision floue, une perte de la vision, des points noirs ou taches blanches dans le champ de vision et une vision double
- Augmentation des taux d'acide urique dans le sang (hyperuricémie)

Peu fréquents (peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Problèmes rénaux dont notamment une perte rapide de la fonction rénale (lésion rénale aiguë).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Alecensa

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur la plaquette ou sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Si Alecensa est conditionné dans des plaquettes thermoformées, conservez dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Si Alecensa est conditionné en flacon, conservez dans l'emballage extérieur d'origine et maintenez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Alecensa

- La substance active est l'alectinib. Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg d'alectinib).
- Les autres composants sont :
 - *Contenu de la gélule* : lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Alecensa contient du lactose »), hydroxypropylcellulose, laurilsulfate de sodium (voir rubrique 2 « Alecensa contient du sodium »), stéarate de magnésium et carmellose calcique
 - *Enveloppe de la gélule* : hypromellose, carraghénanes, chlorure de potassium, dioxyde de titane (E171), amidon de maïs et cire de carnauba.
 - *Encre d'impression* : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), laque d'aluminium carmin d'indigo (E132), cire de carnauba, gomme laquée blanche et monooléate de glyceryle.

Comment se présente Alecensa et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules d'Alecensa sont blanches, portant la mention « ALE » imprimée sur la coiffe à l'encre noire et la mention « 150 mg » imprimée sur le corps de la gélule à l'encre noire.

Les gélules sont présentées en plaquettes thermoformées et disponibles dans un emballage contenant 224 gélules (4 boîtes de 56 gélules). Les gélules sont aussi présentées en flacon en plastique contenant 240 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Fabricant
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DEMANDE D'UN AN DE PROTECTION DE LA MISE
SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Période d'un an de protection de l'autorisation de mise sur le marché**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, compte tenu des dispositions de l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004, et estime que la nouvelle indication thérapeutique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.