

## 1. NOM DE LA MÉDICINAL PRODUIT

ALECFRA dur gélules

## 2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

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

Excipients à effet notoire  
Chaque capsule dure contient 33,7 mg lactose (sous forme de monohydrate) et 6 mg sodium (comme le sodium laurylsulfate ).

Pour le liste complète des excipients, voir section 6.1.

## 3. CLINIQUE PARTICULIERS

### 3.1 Thérapeutique les indications

ALECFRA en monothérapie est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints de lymphome kinase (ALK)-positif avancé non-petite cellule poumon cancer (NSCLC).

ALECFRA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'ALK-positif avancé . CPNPC précédemment traité avec le crizotinib .

### 3.2 Posologie et méthode de l'administration

Le traitement par ALECFRA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicament anticancéreux des produits.

Alectinib 150 mg

---

Un test ALK validé est nécessaire pour la sélection des patients atteints de CPNPC ALK-positif. ALK-positif CPNPC le statut devrait être établi avant à initiation de Thérapie ALECFRA.

### Posologie

La dose recommandée d'ALECFRA est de 600 mg (quatre gélules de 150 mg) à prendre deux fois par jour avec de la nourriture. (total quotidien dose de 1200 mg).

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sous-jacente (Child-Pugh C) doivent recevoir une dose initiale de 450 mg pris deux fois par jour avec nourriture (total tous les jours dose de 900 mg).

### Durée de traitement

Traitement avec ALECFRA devrait être continué jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.

### Retardé ou manqué doses

Si une dose prévue d'ALECFRA est oubliée, les patients peuvent rattraper cette dose à moins que la dose suivante ne soit due. dans 6 heures. Les patients devrait ne pas prendre deux doses à le même temps à faire en haut pour un manqué dose. Si des vomissements surviennent après la prise d'une dose d'ALECFRA, les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure prévue. temps.

### Dose ajustements

La prise en charge des événements indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt. de traitement par ALECFRA. La dose d'ALECFRA doit être réduite par paliers de 150 mg deux fois par jour.

Alectinib 150 mg

basée sur la tolérance. Le traitement par ALECFRA doit être arrêté définitivement si les patients ne peuvent pas tolérer les 300mg deux fois par jour dose.

Dose modification conseil est fourni dans Tableaux 1 et 2 ci-dessous.

**Tableau 1 Dose réduction calendrier**

<b>Dose réduction calendrier</b>	<b>Dose niveau</b>
Dose	600 mg deux fois par
D'abord dose réduction	450 mg deux fois par
Deuxième dose réduction	300 mg deux fois par

**Tableau 2 Dose modification conseil pour spécifié Négatif Médicament Réactions (voir sections 4.4 et 4.8)**

<b>CTCAE grade</b>	<b>ALECFRA traitement</b>
PID/pneumopathie de n'importe gravité grade	Interrompre immédiatement et définitivement arrêter ALECFRA si aucune autre cause potentielle de PID/pneumopathie avoir été identi
Élévation de l'ALT ou de l'AST de $\geq 3$ ( $> 5$ fois LSN) avec total bilirubin $\geq 2$ fois la LSN	Suspendre temporairement jusqu'à le retour à la ligne de base soit réta Grade 1 ( $\leq 3$ fois la LSN), puis repr réduit dose (voir Tableau 1).
Élévation des taux d'ALT ou d'AS grade $\geq 2$ ( $> 3$ fois LSN) avec élév	En permanence cesser ALECFRA.

Alectinib 150 mg

de la bilirubine totale > 2 fois LSN l'absence de cholestase ou hémolyse	
Bradycardie <sup>de</sup> grade 2 ou 3 (symptomatique, peut être grave et nécessiter une intervention médicalement significatif, intervention médicale indiqué)	<p>Suspendre temporairement jusqu'à retour au □ Grade 1 (asymptomatique) ou à un cœur taux de bradycardie ou à un cœur taux de <math>\geq 60</math> battements par minute. Évaluer les médicaments concomitants les produits connus pour provoquer une bradycardie ainsi que anti-hypertenseur médicaments.</p> <p>Si un médicament concomitant contribuant est identifié et interrompu, ou sa dose ajustée, reprendre à la dose précédente une fois rétabli à □ une bradycardie de grade 1 (asymptomatique) ou à un rythme cardiaque de <math>\geq 60</math> bpm.</p> <p>Si aucun médicament concomitant n'apporte est identifié, ou si une contribution concomitante les médicaments ne sont pas arrêtés ni dose modifié, reprendre à dose réduite</p>

Alectinib 150 mg

	<p>(voir Tableau 1) après rétablissement un grade <math>\leq 1</math> (asymptomatique) bradycardie ou à un cœur taux de <math>\geq</math> battements par minute.</p>
--	--

<b>CTCAE grade</b>	<b>ALECFRA traitement</b>
<p>Bradycardie <sup>a</sup> Grade 4 (mettant la vie en danger conséquences, urgent intervention indiqué)</p>	<p>Arrêter définitivement si aucune contribution médicament concomitant produit est identifié.</p> <p>Si un médicament concomitant connu est identifié et interrompu, ou si la dose est ajustée, reprendre à dose réduite (voir Tableau 1) après rétablissement au grade 1 (asymptomatique) bradycardie avec une fréquence cardiaque <math>\geq 60</math> bpm et une surveillance fréquente comme cliniquement indiqué.</p> <p>En permanence cesser dans cas de récurrence.</p>
<p>CPK élévation &gt; 5 fois LSN</p>	<p>Suspendre temporairement jusqu'à ce que le retour à la ligne de base soit rétabli <math>\leq 2,5</math> fois la LSN, puis reprendre en temps dose.</p>
<p>Élévation de la CPK &gt; 10 fois la LSN la seconde occurrence de CPK élévation de &gt; 5 fois LSN</p>	<p>Suspendre temporairement jusqu'à ce que le retour à la ligne de base soit rétabli <math>\leq 2,5</math> fois la LSN, puis reprendre à</p>

Alectinib 150 mg

	réduite dose selon Tableau 1.
Hémolytique anémie avec hémoglobine < dix g/dL (Grade $\geq 2$ )	Retenir temporairement jusqu'à la résolution, puis CV à réduite dose (voir Tableau 1).

ALT = alanine aminotransférase ; AST = aspartate aminotransférase ; CPK = créatine phosphokinase ; CTCAE = Critères de terminologie commune du NCI pour les événements indésirables ; ILD = maladie pulmonaire interstitielle ; LSN = limite supérieure de normale  
<sup>un</sup> Cœur taux moins que 60 battements par minute (bpm).

### Spécial populations

#### *Hépatique déficience*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant un syndrome sous-jacent léger (Child-Pugh A) ou modéré. (Child-Pugh B) insuffisance hépatique. Patients présentant une insuffisance hépatique sévère sous-jacente (Child-Pugh C) doit recevoir une dose initiale de 450 mg deux fois par jour (dose totale de 900 mg) (voir rubrique 5.2). Pour tous les patients présentant une insuffisance hépatique, une surveillance appropriée (par exemple, des marqueurs de la fonction hépatique) est conseillé, voir la section 4.4.

#### *Rénal déficience*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. ALECFRA n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, étant donné l'élimination de l'alectinib via le rénale est négligeable, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance

Alectinib 150 mg

---

rénale sévère (voir section 5.2).

### *Âgé ( $\geq 65$ ans)*

Les données limitées sur l'innocuité et l'efficacité d'ALECFRA chez les patients âgés de 65 ans et plus ne suggèrent qu'un ajustement posologique est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de données disponibles sur les patients de plus de 80 ans de âge.

### *Pédiatrique population*

La sécurité et l'efficacité d'ALECFRA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pas de données sont disponibles.

### *Extrême corps poids ( $>130$ kg)*

Bien que les simulations pharmacocinétiques (PK) d'ALECFRA n'indiquent pas une faible exposition chez les patients avec un poids corporel extrême (c'est-à-dire  $> 130$  kg), l'alectinib est largement distribué et des études cliniques pour l'alectinib a recruté des patients pesant entre 36,9 et 123 kg. Il n'y a pas de données disponibles sur patients avec corps poids au dessus de 130 kg.

### Méthode de l'administration

ALECFRA est destiné à un usage oral. Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes ou dissous. Ils doit être pris avec de la nourriture (voir section 5.2).

## **3.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'alectinib ou à n'importe qui de le excipients répertorié dans section 6.1.

### 3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

#### Interstitiel poumon maladie (PID)/pneumopathie

Des cas d'ILD/pneumopathie ont été rapportés dans les essais cliniques avec ALECFRA (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. ALECFRA devrait être immédiatement interrompu chez les patients diagnostiqués avec une PID/pneumopathie et doit être permanent abandonné sinon autre potentiel causes de PID/pneumopathie avoir a été identifié (voir section 4.2).

#### Hépatotoxicité

Élévations dans alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) plus grand que

5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ainsi que des élévations de la bilirubine supérieures à 3 fois la LSN survenus chez des patients participant aux essais cliniques pivots avec ALECFRA (voir rubrique 4.8). La majorité d'entre eux des événements sont survenus au cours des 3 premiers mois de traitement. Dans les essais cliniques pivots ALECFRA, il a été signalé que trois les patients avec note 3-4 AST/ALT élévations avait de la drogue induit foie blessure. Élévations concomitantes de l'ALT ou de l'AST supérieures ou égales à 3 fois la LSN et de la bilirubine totale supérieures supérieur ou égal à 2 fois la LSN, avec une phosphatase alcaline normale, s'est produit chez un patient traité en ALECFRA clinique essais.

Foie fonction, y compris ALT, AST, et total bilirubine devrait être surveillé à ligne de base et alors toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Par la suite, une surveillance doit être effectuée périodiquement, puisque les événements peuvent survenir après 3 mois, avec des tests plus fréquents chez les patients qui développer des élévations des

---

aminotransférases et de la bilirubine. En fonction de la gravité de l'effet indésirable du médicament, ALECFRA doit être suspendu et repris à une dose réduite, ou arrêté définitivement comme décrit dans Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

#### Grave myalgie et créatine phosphokinase (CPK) élévation

Des myalgies ou des douleurs musculo-squelettiques ont été rapportées chez des patients participant à des essais pivots sur ALECFRA, notamment 3<sup>e</sup> année événements (voir section 4.8).

Des augmentations de CPK sont survenues dans les essais pivots avec ALECFRA, y compris des événements de grade 3 (voir rubrique 4.8). Le délai médian jusqu'à une élévation des CPK de grade 3 était de 14 jours dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984).

Il faut conseiller aux patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. CPK les taux doivent être évalués toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement et selon les indications cliniques chez les patients signalant des symptômes. En fonction de la gravité de l'élévation des CPK, ALECFRA doit être retenu, puis repris ou dose réduit (voir paragraphe 4.2).

### Bradycardie

Une bradycardie symptomatique peut survenir avec ALECFRA (voir rubrique 4.8). Fréquence cardiaque et tension artérielle doit être surveillé selon les indications cliniques. Aucune modification de dose n'est nécessaire en cas de symptômes asymptomatiques. bradycardie (voir rubrique 4.2). Si les patients présentent une bradycardie symptomatique ou une événements, les médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie, ainsi que les antihypertenseurs les médicaments doivent être évalués et le traitement par ALECFRA doit être ajusté comme décrit dans Tableau 2 (voir rubriques 4.2 et 4.5, 'P- gp substrats' et 'BCRP substrats').

### Hémolytique anémie

Hémolytique des anémies ont été rapportées avec ALECFRA (voir rubrique 4.8). Si la concentration d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL et hémolytique une anémie est suspectée, ALECFRA doit être suspendu et approprié des tests en laboratoire doivent être entrepris. Si hémolytique l'anémie est confirmée, ALECFRA doit être repris à une réduction dose après résolution comme décrit dans Tableau 2 (voir paragraphe 4.2).

### Gastro-intestinal perforation

Des cas de perforations gastro-intestinales ont été rapportés chez des patients présentant un risque accru (p. ex., antécédents de diverticulite, métastases au tractus gastro-intestinal, utilisation concomitante d'un médicament avec un risque reconnu de perforation gastro-intestinale) traité par alectinib . Arrêt d'ALECFRA en les patients qui développent une perforation gastro-intestinale doivent être envisagés. Les patients doivent être informés de les signes et symptômes de perforations gastro-intestinales et conseillé de consulter

---

rapidement en cas de occurrence.

### Photosensibilité

Une photosensibilité à la lumière solaire a été rapportée lors de l'administration d'ALECFRA (voir rubrique 4.8). Les patients il doit être conseillé d'éviter une exposition prolongée au soleil pendant le traitement par ALECFRA et pendant au moins 7 jours après arrêt du traitement. Il convient également de conseiller aux patients d'utiliser un appareil ultraviolet A à large spectre. (UVA)/Ultraviolet B (UVB) et baume à lèvres (facteur de protection solaire [SPF]  $\geq 50$ ) pour aider à protéger contre potentiel coup de soleil.

### Femmes de la procréation potentiel

ALECFRA peut cause fœtal nuire quand administré à un femme enceinte. Femelle les patients de en âge de procréer recevant ALECFRA, doit utiliser des méthodes contraceptives très efficaces pendant traitement et pendant au moins 3 mois suivant le dernier dose d'ALECFRA (voir sections 4.5, 4.6 et 5.3).

### Lactose intolérance

Ce médicament contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares liés au galactose une intolérance, un déficit congénital en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.médicament.

### Sodium contenu

Ce médicament contient 48 mg de sodium par dose quotidienne (1 200 mg), soit 2,4 % de laOMS maximum recommandé tous les jours entrée de 2g sodium pour un adulte.

### 3.5 Interaction avec autre médicament des produits et autre formes de interaction

#### Effets d'autres médicaments des produits sur alectinib

D'après les données *in vitro*, le CYP3A4 est la principale enzyme médiatrice du métabolisme de l'alectinib et son principal métabolite actif M4, et le CYP3A contribue à 40 % à 50 % de l'activité hépatique totale métabolisme. M4 a montré une puissance *in vitro* et une activité contre ALK.

#### CYP3A inducteurs

Co-administration de doses orales multiples de 600 mg de rifampicine une fois par jour, un puissant inducteur du CYP3A, avec une dose orale unique de 600 mg d'alectinib, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{inf}$  de l'alectinib ont été réduites de 51% et 73% respectivement et augmentation de M4  $C_{max}$  et  $AUC_{inf}$  2,20 et 1,79 fois respectivement. L'effet sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 était mineure, réduisant la  $C_{max}$  et l' $ASC_{inf}$  de 4% et 18%, respectivement. Sur la base des effets sur l'exposition combinée de l'alectinib et du M4, aucun ajustement posologique n'est requis quand ALECFRA est co-administré avec CYP3A inducteurs. Une surveillance appropriée est recommandée aux patients prenant en concomitance des inducteurs puissants du CYP3A (y compris, mais sans s'y limiter, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine et millepertuis (*Hypericum perforatum*)).

#### CYP3A inhibiteurs

Co-administration de doses orales multiples de 400 mg de posaconazole deux fois par jour, un puissant CYP3A inhibiteur, avec une dose orale de 300 mg d'alectinib augmenté l'exposition  $C_{max}$  et  $AUC_{inf}$  par

Alectinib 150 mg

---

1,18 et 1,75 fois respectivement, et réduit M4 C<sub>max</sub> et AUC<sub>inf</sub> par 71% et 25% respectivement. L'effet sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4 était mineur, réduisant la C<sub>max</sub> de 7 % et augmentant AUC<sub>inf</sub> 1,36 fois. Sur la base des effets sur l'exposition combinée de l'alectinib et du M4, aucune dose des ajustements sont nécessaires lorsqu'ALECFRA est co-administré avec des inhibiteurs du CYP3A. Apprôprié une surveillance est recommandée pour les patients prenant en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, mais sans s'y limiter, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, posaconazole la néfazodone, pamplemousse ou Oranges de Séville).

#### Médicinal des produits qui augmenter pH gastrique

Des doses multiples d'ésoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, 40 mg une fois par jour, n'ont démontré aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition combinée à l'alectinib et au M4. Par conséquent, aucune dose des ajustements sont nécessaires lorsqu'ALECFRA est co-administré avec des inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres des médicaments qui augmenter gastrique pH ( par exemple H<sub>2</sub> antagonistes des récepteurs ou antiacides).

#### Effet de transporteurs sur alectinib disposition

M4 est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'alectinib inhibant la P-gp, on ne s'attend pas à ce que la co-médicament avec des inhibiteurs de la P-gp a un pertinent effet sur M4 exposition.

#### Effets de alectinib sur autre médicaments

##### CAP substrats

*In vitro*, l'alectinib et M4 présentent une faible inhibition du CYP3A4 en fonction du temps, et l'alectinib présente une faible induction potentiel de

Alectinib 150 mg

---

CYP3A4 et CYP2B6 à clinique concentration.

Des doses multiples de 600 mg d'alectinib n'ont eu aucune influence sur l'exposition au midazolam (2 mg), un médicament sensible. CYP3A substrat. Donc, Non dose ajustement est requis pour co-administré CYP3A substrats. Un risque d'induction d'enzymes régulées par le CYP2B6 et le récepteur prégnane X (PXR) en dehors de Le CYP3A4 ne peut pas être complètement exclu. L'efficacité de l'administration concomitante de médicaments par voie orale contraceptifs peut réduire.

#### P- gp substrats

*Dans vitro*, alectinib et c'est majeur actif métabolite M4 sont inhibiteurs de le efflux transporteur

P- gp . Par conséquent, l'alectinib et le M4 peuvent potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de co- substrats administrés de P- gp .

Lorsqu'ALECFRA est co-administré avec des substrats de la P- gp (p. ex. digoxine, dabigatran etexilate , topotécan, sirolimus, évérolimus , nilotinib et lapatinib), une surveillance appropriée est recommandé.

#### Sein cancer résistance protéine ( BCRP) substrats

*In vitro*, l'alectinib et M4 sont des inhibiteurs du transporteur d'efflux BCRP.

Par conséquent, l'alectinib et le M4 peut avoir le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats co-administrés de la BCRP.

Lorsqu'ALECFRA est co-administré avec des substrats de la BCRP (p. ex., méthotrexate, mitoxantrone, topotécan et lapatinib), approprié surveillance est recommandé.

## **4.6 La fertilité, grossesse et lactation**

### Femmes de maternité Potentiel/Contraception

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par ALECFRA. Femelle les patientes en âge de procréer recevant ALECFRA doivent utiliser des méthodes contraceptives très efficaces pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose d'ALECFRA (voir rubriques 4.4 et 4.4). 4.5).

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou un nombre limité de données sur l'utilisation de l'alectinib chez la femme enceinte. Basé sur son mécanisme d'action, l'alectinib peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Patientes qui tombent enceintes pendant le traitement par ALECFRA ou dans les 3 mois suivant le traitement. dernière dose d'ALECFRA doit contacter son médecin et doit être informé des effets nocifs potentiels sur le fœtus .

### Allaitement maternel

On ne sait pas si l'alectinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le un nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu. Il convient de déconseiller aux mères d'allaiter pendant qu'elles reçoivent ALECFRA.

### La fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'alectinib . Aucun effet indésirable des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés dans des études de toxicologie générale (voir section 5.3).

#### 4.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

ALECFRA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, car les patients peuvent présenter une bradycardie symptomatique (par ex. syncope, vertiges, hypotension) ou la vision troubles pendant prise ALECFRA (voir section 4.8).

#### 4.8 Indésirable effets

##### Résumé de le sécurité profil

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à ALECFRA chez 405 patients atteints d'ALK-positif avancé CPNPC ayant participé à un essai clinique randomisé de phase III (BO28984) et à deux études à un seul groupe essais cliniques de phase II (NP28761, NP28673). Ces patients ont été traités avec la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour. Dans les essais cliniques de phase II (NP28761, NP28673 ; N = 253), la médiane la durée d'exposition à ALECFRA était de 11,2 mois. Dans BO28984 (ALEX ; N=152), la durée médiane de exposition à ALECFRA était 28.1 mois, alors que le médian durée de exposition à crizotinib était 10,8 mois.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) étaient la constipation, la myalgie, l'œdème, anémie, éruption cutanée, augmentation de la bilirubine et des nausées.

---

Tabulé liste de négatif médicament réactions

Le tableau 3 répertorie les effets indésirables survenus chez les patients ayant reçu ALECFRA au cours de deux essais cliniques de phase II. (NP28761, NP28673) et un phase III essai clinique (BO28984 ; ALEX), et pendant post-commercialisation.

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 3 sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque organe du système classe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de gravité. Dans le même fréquence et gravité regroupement, indésirable effets sont présenté dans ordre de décroissant gravité.

**Tableau 3 : effets indésirables signalés dans les essais cliniques ALECFRA (NP28761, NP28673, BO28984 ; N = 405) et pendant post-commercialisation**

<b>Système organe classe ADR (MedDRA)</b>	<b>ALECFRAN=405</b>	
	<b>Fréquence catégori notes)</b>	<b>Fréquence caté (les notes 3-</b>
<b>Sang et lymphatique troubles du système</b>		
Anémie <sup>1)</sup>	Très commun	Commun
Hémolytique anémie <sup>2)</sup>	Rare	- *
<b>Nerveux système troubles</b>		
Dysgueusie <sup>3)</sup>	Commun	Rare
<b>Œil troubles</b>		
Vision troubles <sup>4)</sup>	Très commun	- *
<b>Cardiaque troubles</b>		
Bradycardie <sup>5)</sup>	Très commun	- *
<b>Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles</b>		
Interstitiel poumon mal pneumopathie	Commun	Rare
<b>Gastro-intestinal troubles</b>		
Diarrhée	Très commun	Commun
Vomissement	Très commun	Rare
Constipation	Très commun	Rare
Nausée	Très commun	Rare
Stomatite <sup>6)</sup>	Commun	- *
<b>Hépatobiliaire troubles</b>		
Augmenté AST	Très commun	Commun
Augmenté ALT	Très commun	Commun
Augmenté bilirubine <sup>7)</sup>	Très commun	Commun
<sup>8)</sup> Alcalinité accrue phosph	Commun	Rare
Médicament induit foie blessure <sup>9)</sup>	Rare	Rare
<b>Peau et sous-cutané tissu troubles</b>		
Eruption cutanée <sup>10)</sup>	Très commun	Commun
Photosensibilité	Commun	Rare
<b>Appareil locomoteur et conjonctif tissus troubles</b>		
Myalgie <sup>11)</sup>	Très commun	Commun
Augmenté sang créatinine phosphokinase	Très commun	Commun
<b>Rénal et urinaire troubles</b>		
Aigu rein blessure	Commun	Commun
Sang créatinine augme	Commun	Rare
<b>Général troubles et administration site conditions</b>		
Cedème <sup>12)</sup>	Très commun	Commun
<b>Enquêtes</b>		
Poids augmenté	Très commun	Rare

\* Non grade 3-4 Les ADR étaient observé

\*\* Comprend un Grade 5 événement

**Alectinib 150 mg**

- 
- 1) comprend cas de anémie et hémoglobine diminué
  - 2) Cas d' hémolytique anémie ont été rapportés depuis la commercialisation et deux cas évocateurs de hémolytique des anémies ont été rapportées dans des essais cliniques. Les études suivantes (N = 716) ont été incluses dans le fréquence calcul: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohorte UN, YO29449.
  - 3) comprend cas de dysgueusie, hypogueusie, et goût désordre
  - 4) comprend les cas de vision floue, de déficience visuelle, de corps flottants du corps vitré, d'acuité visuelle réduite, d'asthénopie, diplopie, photophobie et photopsie
  - 5) comprend cas de bradycardie et sinus bradycardie
  - 6) comprend cas de stomatite et bouche ulcération
  - 7) inclut les cas d'augmentation de la bilirubine sanguine, d'hyperbilirubinémie , d'augmentation de la bilirubine conjuguée et d'hyperbilirubinémie. bilirubine non conjuguée augmenté
  - 8) Une augmentation des phosphatases alcalines a été rapportée au cours de la période post-commercialisation et au cours des phases pivots II et III. clinique essais
  - 9) inclut deux patients présentant un terme MedDRA signalé de lésion hépatique d'origine médicamenteuse ainsi qu'un patient présentantsignalé Grade 4 augmenté Un support ALT OMS avait documenté induit par la drogue foie blessure par foie biopsie
  - 10) comprend les cas d'éruption cutanée, d'éruption maculopapuleuse, de dermatite acnéiforme, d'érythème, d'éruption cutanée généralisée , d'éruption papuleuse ,éruption cutanée prurigineux, éruption cutanée maculaire et éruption cutanée exfoliative
  - 11) comprend cas de myalgie, musculo-squelettique douleur, et arthralgie
  - 12) inclut les cas d'œdème périphérique, d'œdème, d'œdème généralisé , d'œdème des paupières, d'œdème périorbitaire, d'œdème du visage œdème et localisé œdème

### Description de sélectionnés négatif médicament réactions

Le profil d'innocuité d'ALECFRA était généralement cohérent tout au long de l'essai clinique pivot de phase III. BO28984 (ALEX) et phase II essais (NP28761, NP28673).

### Interstitiel poumon maladie (ILD) / pneumopathie

Une PID/pneumonite sévère est survenue chez les patients traités par ALECFRA. Dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984), 1 patient sur 405 traité par ALECFRA (0,2 %) avait une PID de grade 3. Ce cet événement a conduit à l'arrêt du traitement par ALECFRA. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, Grade 3 ou 4 Aucune PID/pneumonite n'a été observée chez les patients recevant ALECFRA versus 2,0 % des patients recevant crizotinib . Il n'y a eu aucun cas mortel d'ILD dans aucun des essais cliniques. Les patients doivent être surveillés pour pulmonaire symptômes évocateurs d'une pneumopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Hépatotoxicité

Au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984), deux patients présentant un AST/ALT de grade 3-4 les élévations avaient documenté des lésions hépatiques induites par le médicament par biopsie hépatique. De plus, un patient expérimenté une note 4 événement indésirable de induit par la drogue foie blessure. Deux de ces les cas ont conduit à arrêt du traitement ALECFRA. Les effets indésirables liés à l'augmentation des taux d'AST et d'ALT (17 % et 16 % respectivement) ont été rapportés chez des patients traités par ALECFRA au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). La majorité de ces événements étaient d'intensité de grade 1 et 2, et les événements de Des grades  $\geq 3$  ont été rapportés chez 3,7 % et 3,7 % des patients pour une augmentation des taux d'AST et d'ALT, respectivement. Les événements sont généralement survenus au cours des 3 premiers mois de traitement et étaient généralement transitoire et résolu après une interruption temporaire du traitement par ALECFRA (rapporté pour 1,5 % et 3,0 % des patients, respectivement) ou une réduction de la dose (2,0 % et 1,5 %, respectivement). Dans 1,2% et 1,5% des Chez les patients, les élévations de

---

l'AST et de l'ALT, respectivement, ont conduit à l'arrêt du traitement par ALECFRA. 3<sup>e</sup> année ou 4 élévations de l'ALT ou de l'AST ont été observées chacune chez 5 % des patients recevant ALECFRA contre 16 % et 11% de patients recevant crizotinib dans la phase III clinique essai BO28984.

Des effets indésirables liés à une élévation de la bilirubine ont été rapportés chez 21 % des patients traités par ALECFRA. au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). La majorité des événements étaient de niveau 1 et 2 intensité ; Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 3,7 % des patients. Les événements se sont généralement produits pendant les 3 premiers mois de traitement ont été généralement transitoires et la majorité s'est résolue dès l'administration de la dose. modification. Chez 7,7 % des patients, une augmentation de la bilirubine a entraîné une modification de la dose et chez 2,0 % des patients. Chez certains patients, une élévation de la bilirubine a conduit à l'arrêt du traitement par ALECFRA. Dans l'essai clinique de phase III BO28984, des élévations de la bilirubine de grade 3 ou 4 sont survenues chez 3,9 % des patients recevant ALECFRA versus aucun patient recevant crizotinib .

Élévations concomitantes de l'ALT ou de l'AST supérieures ou égales à trois fois la LSN et la bilirubine totale supérieur ou égal à deux fois la LSN, avec une phosphatase alcaline normale, survenu chez un patient (0,2%) traité dans ALECFRA clinique essais.

Les patients doivent être surveillés pour la fonction hépatique, y compris l'ALT, l'AST et la bilirubine totale, comme indiqué dans section 4.4 et géré comme recommandé dans la section 4.2.

*Bradycardie*

Des cas de bradycardie (11 %) de grade 1 ou 2 ont été rapportés chez des patients traités par ALECFRA. au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). Aucun patient n'a présenté d'événements de gravité de grade  $\geq$  3 . Parmi les 365 patients (18 %) traités par ALECFRA, 66 présentaient des valeurs de fréquence cardiaque post-administration inférieures à 50 battements par minutes (bpm). Dans l'essai clinique de phase III BO28984, 15 % des patients traités par ALECFRA présentait des valeurs de fréquence cardiaque post-administration inférieures à 50 bpm contre 21 % des patients traités par crizotinib .Les patients qui développent une bradycardie symptomatique doivent être pris en charge comme recommandé dans les rubriques 4.2. et 4.4. Non cas de bradycardie conduit au retrait depuis ALECFRA traitement.

*Grave myalgie et CPK élévations*

Cas de myalgie (35 %) incluant des événements de myalgie (23 %), des douleurs musculo-squelettiques (0,5 %) et des arthralgies (19 %) ont été rapportés chez des patients traités par ALECFRA au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984). La majorité des événements étaient de grade 1 ou 2 et quatre patients (1,0 %) ont présenté un événement de grade 3. Des modifications de dose du traitement par ALECFRA en raison de ces événements indésirables n'ont été nécessaires que pendant deux patients (0,5%) ; Le traitement par ALECFRA n'a pas été arrêté en raison de ces événements de myalgie. Élévations de La CPK s'est produite chez 48 % des 363 patients avec des données de laboratoire sur la CPK disponibles dans les essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984) avec ALECFRA. L'incidence des élévations de grade  $\geq$  3 des CPK était 4,2%. Le délai médian jusqu'à une

Alectinib 150 mg

---

élévation de grade  $\geq 3$  des CPK était de 14 jours dans tous les essais (NP28761, NP28673, BO28984). Des modifications de dose en cas d'élévation des CPK ont eu lieu chez 3,5 % des patients ; retrait de Le traitement par ALECFRA n'a pas eu lieu en raison d'élévations des CPK. Dans l'essai clinique BO28984, des des arthralgies ont été rapportées chez un patient (0,7 %) dans le bras alectinib et chez deux patients (1,3 %) dans le bras alectinib. bras crizotinib . Une élévation de grade  $\geq 3$  des CPK a été rapportée chez 3,9 % des patients recevant ALECFRA et 3,3% de patients recevant crizotinib .

### Hémolytique anémie

Cas d' hémolytique des anémies ont été rapportées depuis la commercialisation, avec une sévérité de anémie variant depuis Grade 1 à 3e année. Hors de le 30 événements avec connu résultat et connu suite aux mesures prises avec l'alectinib , la majorité (66,7 %) se sont rétablies ou étaient en train de se rétablir après une dose modification de l'alectinib ; 10,0 % ont récupéré sans aucune modification de dose. À travers les éléments suivants clinique essais (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohorte A, YO29449), 2 sur 716 patients traités par ALECFRA (0,3 %) ont présenté des événements non graves de grade 1 évocateurs d'un hémolytique anémie . L'un de ces cas a entraîné l'interruption du traitement par ALECFRA. Pas de 4e année ou Cas hémolytiques de grade 5 (mortels) anémie ont été observées dans les essais cliniques ou dans les études post- commercialisation paramètre (voir articles 4.2 et 4.4).

### Gastro-intestinal effets

La constipation (38 %), les nausées (20 %), la diarrhée (19 %) et les

Alectinib 150 mg

---

vomissements (14 %) étaient les symptômes les plus fréquents. réactions gastro-intestinales (GI) signalées. La plupart de ces événements étaient de gravité légère ou modérée ; Des événements de grade 3 ont été signalés : diarrhée (1,0 %), nausées (0,5 %), vomissements (0,2 %) et constipation. (0,2%). Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par ALECFRA. Délai médian d'apparition constipation, nausées, diarrhée et/ou vomissements au cours des essais cliniques (NP28761, NP28673, BO28984) était de 22 jours. La fréquence des événements a diminué après le premier mois de traitement. Dans le essai clinique de phase III BO28984, des événements de grades 3 et 4 de nausées, de diarrhée et de constipation ont été rapportés chez un patient chacun (0,7 %) dans le bras alectinib et l'incidence des événements de grade 3 et 4 de nausée, diarrhée et vomissement était 3,3%, 2,0% et 3,3%, respectivement, dans le bras crizotinib .

#### Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans annexe V

#### **4.9 Surdosage**

Les patients présentant un surdosage doivent être étroitement surveillés et des soins de soutien généraux doivent être instaurés. Là n'y a pas d'antidote spécifique pour surdosage avec ALECFRA.

#### **4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS**

#### 4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine

kinase ; Code ATC : L 01ED03. Mécanisme de action

L'alectinib est un ALK hautement sélectif et puissant et réarrangé pendant la transfection (RET) sur la tyrosine inhibiteur de kinase. Dans les études précliniques, l'inhibition de l'activité de la tyrosine kinase ALK a conduit au blocage de voies de signalisation en aval , y compris le transducteur de signal et l'activateur de transcription 3 (STAT 3) et phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (AKT) et induction de la mort des cellules tumorales (apoptose).

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

D'après les données précliniques, l'alectinib n'est pas un substrat de la P- gp ou de la BCRP, qui sont toutes deux des substances d'efflux. transporteurs dans la barrière hémato-encéphalique, et est donc capable de se distribuer et d'être retenu dans le système nerveux central.

#### Clinique efficacité et sécurité

##### *ALK positif non petit cellule poumon cancer*

---

*Naïf de traitement les patients*

L'innocuité et l'efficacité d'ALECFRA ont été étudiées dans le cadre d'une étude clinique mondiale ouverte et randomisée de phase III. essai (BO28984, ALEX) chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif naïfs de traitement. Tests centraux pour la positivité de l'expression de la protéine ALK dans des échantillons de tissus de tous les patients par Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistochimie (IHC) Était demandé avant randomisation dans le étude.

Au total, 303 patients ont été inclus dans l'essai de phase III, dont 151 patients randomisés pour recevoir le crizotinib. et 152 patients randomisés dans le bras ALECFRA recevant ALECFRA par voie orale, aux doses recommandées. dose de 600 mg deux fois par jour.

Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ((ECOG PS) (0/1 contre 2)), race (Asiatique contre. non asiatiques ) et les métastases du système nerveux central (SNC) au départ (oui vs non) étaient stratifiées facteurs pour randomisation . La primaire point final de la procès était de démontrer sa supériorité de ALECFRA versus crizotinib sur la base de la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation de l'investigateur en utilisant les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version 1.1. Données démographiques de base et Les caractéristiques de la maladie pour ALECFRA étaient un âge médian de 58 ans (54 ans pour le crizotinib ), 55 % de femmes. (58% pour le crizotinib ), 55 % de non-asiatiques (54% pour le crizotinib ), 61% sans fumeur histoire (65% pour crizotinib ), 93% ECOG PS de 0 ou 1 (93 % pour crizotinib ), 97% Scène IV maladie (96% pour crizotinib ), 90 % d'histologie d'adénocarcinome (94 % pour le crizotinib ), 40 % de

Alectinib 150 mg

---

métastases du SNC au départ (38 % pour crizotinib ) et 17% ayant reçu avant SNC radiation (14% pour le crizotinib ).

L'essai a atteint son critère d'évaluation principal lors de l'analyse principale, démontrant un effet statistiquement significatif amélioration de la SSP par l'investigateur. Les données d'efficacité sont résumées dans le tableau 4 et dans l'échelle de Kaplan-Meier. courbe pour enquêteur SSP évaluée est montré dans la figure 1.

**Tableau 4 Résumé de efficacité résultats depuis étude BO28984 (ALEX)**

	<b>Crizotinib N=15</b>	<b>ALECFRA N=15</b>
<b>Médian durée de suivi (mois)</b>	17.6 ( gamme 0,3 –	18.6 ( gamme 0,5 –
<b>Primaire efficacité paramètre</b>		
PSF (INV)		
Nombre de les patients avec événement n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Médian (mois)	11.1	NE
[95 % CI]	[9.1 ; 13.1]	[17,7 ; NE]
HEURE		0,47
[95 % CI]		[0,34, 0,65]
Stratifié log-rank valeur p		p < 0,0001
<b>Secondaire efficacité paramètre</b>		
PSF (IRC)*		
Nombre de patients avec événement n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Médian (mois)	10.4	25,7
[95 % CI]	[7.7 ; 14.6]	[19,9 ; NE]
HEURE		0,50
[95 % CI]		[0,36 ; 0,70]
Stratifié log-rank valeur p		p < 0,0001
<b>Temps à SNC progression (IRC)*</b>		
Nombre de patients avec événement n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Spécifique à la cause HEURE		0,16
[95 % CI]		[0,10 ; 0,28]
Stratifié log-rank valeur p		p < 0,0001
12 mois cumulatif incidence de progression (IRC)	41,4%	9,4%
[95 % CI]	[33.2; 49.4]	[5.4 ; 14.7]
<b>ORR (INV)*, ***</b>		
Répondants n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95 % CI]	[67,8 ; 82.1]	[76,0 ; 88,5]
<b>Dans l'ensemble survie*</b>		
Nombre de patients avec événement n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Médian (mois)	NE	NE
[95 % CI]	[NE ; NE]	[NE ; NE]

Alectinib 150 mg

HEURE [95 % CI]		0,76 [0,48 ; 1.20]
Durée de réponse (INV) Médian (mois) [95 % CI]	N=114 11.1 [7.9 ; 13.0]	N=120 NE [NE ; N
	<b>Crizotinib N=15</b>	<b>ALECFRA N=15</b>
CNS-ORR dans les patients avec mesurable SNC métastases à ligne de base	N=22	N=21
SNC intervenants n (%) [95 % CI]	11 (50,0%) [28.2; 71,	17 (81,0) [58.1 ; 94
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%
CNS-DOR, médian (mois) [95 % CI]	5.5 [2.1, 17.3	17.3 [14.8, N
CNS-ORR dans les patients avec mesurable et non mesurable SNC métastases à base (IRC)	N=58	N=64
SNC intervenants n (%) [95 % CI]	15 (25,9%) [15.3 ; 39,	38 (59,4) [46,4 ; 71
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%
CNS-DOR, médian (mois) [95 % CI]	3.7 [3.2, 6.8]	NE [17.3, N

\* Clé secondaire points de terminaison partie de le hiérarchique essai

\*\* En compétition risque analyse de SNC progression, systémique progression et la mort comme en compétition événements

\*\*\* 2 les patients dans le crizotinib bras et 6 les patients dans le alectinib bras avait CR

IC = intervalle de confiance ; CNS = système nerveux central ; CR = réponse complète ;

DOR □ durée de la réponse ; HEURE = Taux de dangerosité; IRC = Indépendant Revoir

Comité; INV = enquêteur; NE = pas estimable;

ORR □ objectif réponse taux; PSF = progression gratuit survie

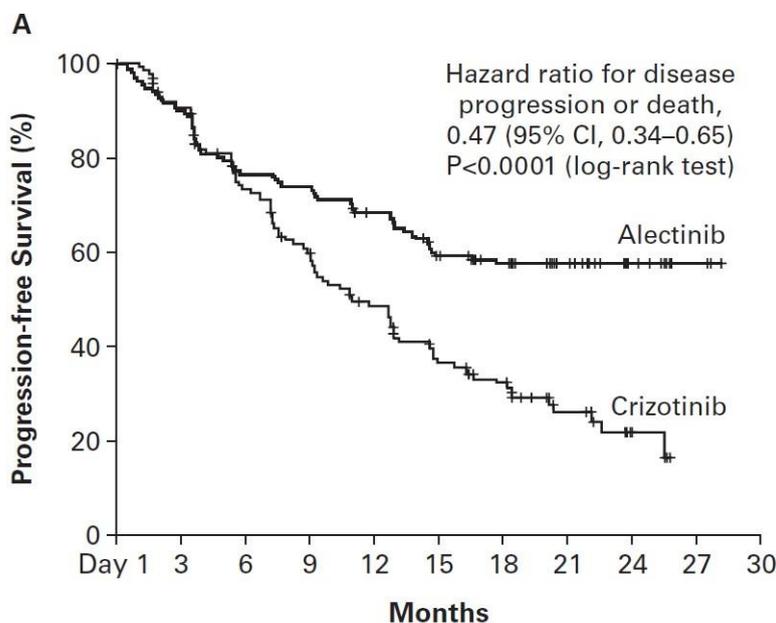
Le bénéfice en matière de SSP était cohérent chez les patients présentant des métastases du SNC au départ (risque relatif (HR) = 0,40, intervalle de

Alectinib 150 mg

---

confiance (IC) à 95 % : 0,25-0,64, SSP médiane pour ALECFRA = non estimable (NE), 95 % IC : 9,2-NE, SSP médiane pour le crizotinib = 7,4 mois, IC à 95 % : 6,6-9,6) et sans métastases du SNC à base de référence (HR = 0,51, IC à 95 % : 0,33-0,80, SSP médiane pour ALECFRA = NE, IC à 95 % : NE, NE, médiane PFS pour le crizotinib = 14,8 mois, IC à 95 % : 10,8-20,3), indiquant un bénéfice d'ALECFRA par rapport au crizotinib dans les deux sous-groupes.

**Chiffre 1: Kaplan Intrigue de Meier de INV évalué PSF dans BO28984 (ALEX)**



No. at Risk											
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5		
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3	

*Crizotinib prétraité les patients*

L'innocuité et l'efficacité d'ALECFRA chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif prétraité par le crizotinib ont été étudié dans deux phases I/II clinique essais (NP28673 et NP28761).

*NP28673*

Étude NP28673 était une phase I/II célibataire bras, multicentrique étude mené dans les patients avec

CPNPC avancé ALK-positif ayant déjà progressé sous traitement par crizotinib

. En outre à le crizotinib , les patients peut ont reçu précédent traitement avec

---

chimiothérapie. UN total de

138 patients ont été inclus dans la partie phase II de l'étude et ont reçu ALECFRA par voie orale, au recommandé dose de 600 mg deux fois par jour.

Le critère d'évaluation principal était d'évaluer l'efficacité d'ALECFRA par le taux de réponse objective (ORR) selon par évaluation centrale du Comité d'examen indépendant (IRC) en utilisant RECIST version 1.1 dans l'ensemble population (avec et sans exposition préalable à des traitements de chimiothérapie cytotoxique). La co-primaire Le critère d'évaluation était d'évaluer l'ORR selon l'évaluation centrale IRC à l'aide de RECIST 1.1 chez les patients atteints de exposition préalable à des traitements de chimiothérapie cytotoxique. Une limite de confiance inférieure pour l'ORR estimé au-dessus de le seuil prédéfini de 35% serait parvenir à un statistiquement significatif résultat.

Les données démographiques des patients étaient cohérentes avec celles d'une population NSCLC ALK positive. Les caractéristiques démographiques de la population globale étudiée étaient les suivantes : 67 % de race blanche, 26 % d'asiatique, 56 % des femmes, et l'âge médian était de 52 ans. La majorité des patients n'avaient aucun antécédent de tabagisme (70 %). Le PS ECOG au départ était de 0 ou 1 chez 90,6 % des patients et de 2 chez 9,4 % des patients. Au moment de la À l'entrée dans l'étude, 99 % des patients présentaient une maladie de stade IV, 61 % avaient des métastases cérébrales et chez 96 % des les patients les tumeurs ont été classées comme adénocarcinomes. Parmi les patients inclus dans l'étude, 20 % des les patients avait précédemment progressé sous traitement par crizotinib seulement, et 80% avait précédemment progressé sur crizotinib et à moins une

---

chimiothérapie traitement.

### *Étude NP28761*

L'étude NP28761 était une étude multicentrique de phase I/II à un seul groupe menée chez des patients atteints d'ALK positif. CPNPC avancé qui ont déjà progressé sous traitement par crizotinib . En plus du crizotinib , les patients peut avoir reçu traitement antérieur avec chimiothérapie. UN total de 87 les patients étaient inclus dans la partie phase II de l'étude et a reçu ALECFRA par voie orale, à la dose recommandée de 600 mg deux fois par jour.

Le critère d'évaluation principal était d'évaluer l'efficacité d'ALECFRA par ORR selon l'évaluation centrale IRC.en utilisant RECIST version 1.1. Une limite de confiance inférieure pour l'ORR estimé au-dessus de la limite prédéfinie seuil de 35% serait parvenir à un statistiquement significatif résultat.

Les données démographiques des patients étaient cohérentes avec celles d'une population NSCLC ALK positive. Le les caractéristiques démographiques de la population globale étudiée étaient les suivantes : 84 % de race blanche, 8 % d'asiatique et 55 % les femelles. L'âge médian était de 54 ans. La majorité des patients n'avaient aucun antécédent de tabagisme (62 %). Le ECOG PS au départ était de 0 ou 1 chez 89,7 % des patients et de 2 chez 10,3 % des patients. Au moment de l'entrée dans l'étude, 99 % des patients présentaient une maladie de stade IV, 60 % avaient des métastases cérébrales et chez 94 % des patients les tumeurs ont été classées comme adénocarcinomes. Parmi les patients inclus dans l'étude, 26% des les patients avait précédemment progressé sous traitement par crizotinib seulement, et 74% avait précédemment progressé sur crizotinib et à moins une chimiothérapie traitement.

Les principaux résultats d'efficacité des études NP28673 et NP28761 sont résumés dans le tableau 5. Un résumé de mise en commun analyse de SNC les points de terminaison sont présenté dans Tableau 6.

**Tableau 5 Efficacité résultats des études NP28673 et NP28761**

	<b>NP28673 ALECFRA 600 mg fois tous les j</b>	<b>NP28761 ALECFRA 600 mg fois tous les j</b>
<b>Médian durée de suivi (mois)</b>	21 ( gamme 1 –	17 ( gamme 1 –
<b>Primaire efficacité paramètres</b>		
ORR (IRC) dans CONCERNANT population	N=122 un	N = 67 b
Répondants N (%) [95 % CI]	62 (50,8%) [41,6%, 60,0]	35 (52,2%) [39,7%, 64,6]
ORR (IRC) dans les patients prêts avec chimiothérapie	N = 96	
Répondants N (%) [95 % CI]	43 (44,8%) [34,6%, 55,3]	
<b>Secondaire efficacité paramètre</b>		
DOR (IRC)	N = 62	N = 35
Nombre de patients avec événe	36 (58,1%)	20 (57,1%)
Médian (mois) [95 % CI]	15.2 [11.2, 24.9]	14.9 [6.9, NE]
PSF (IRC)	N = 138	N = 87
Nombre de patients avec événe	98 (71,0%)	58 (66,7%)
Médian durée (mois) [95 % CI]	8.9 [5.6, 12.8]	8.2 [6.3, 12.6]

IC = intervalle de confiance ; DOR = durée de réponse ; IRC = comité d'examen indépendant ; NE = pas estimable; ORR = objectif réponse taux; PSF = progression gratuite survie; CONCERNANT = réponse évaluable

<sup>a</sup> 16 patients n'avaient pas de maladie mesurable au départ selon l'IRC et n'étaient pas inclus dans l'IRC réponse population évaluable.

<sup>b</sup> 20 patients l'ont fait pas avoir mesurable maladie à ligne de base selon le CRI et n'étaient pas inclus dans le CRI réponse population évaluable

Alectinib 150 mg

---

Les résultats de l'ORR pour les études NP28673 et NP28761 étaient cohérents dans tous les sous-groupes de patients à l'inclusion. des caractéristiques telles que l'âge, le sexe, la race, l'ECOG PS, les métastases du SNC et l'utilisation antérieure d'une chimiothérapie, en particulier prenant en considération le petit nombre de les patients dans certains sous-groupes.

**Tableau 6 Résumé de la mise en commun analyse de SNC points de terminaison depuis études NP28673 et NP28761**

SNC Paramètres (NP28673 et NP28761)	ALECFRA 600 mg deux fois par jour les jours
<b>Les patients avec mesurable SNC lésions à base</b>	N = 50
SNC ORR (IRC)	
Répondants (%)	32 (64,0%)
[95 % CI]	[49,2%, 77,1%]
Complet réponse	11 (22,0%)
Partiel réponse	21 (42,0%)
SNC DOR (IRC)	N=32
Nombre de patients avec événements (%)	18 (56,3%)
Médian (mois)	11.1
[IC95%]	[7.6, NE]

IC □ intervalle de confiance ; DOR □ durée de la réponse ; IRC □ comité d'examen indépendant ; ORR □ objectif réponse taux; NE = non estimable

### Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec ALECFRA dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique atteinte de carcinome du poumon (à petites cellules et non à petites cellules) carcinome) (voir article 4.2 pour information à usage pédiatrique ).

### 4.2 Pharmacocinétique propriétés

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alectinib et de son principal métabolite actif (M4) ont été caractérisé chez les patients atteints de CPNPC

ALK-positif et les sujets sains. Basé sur la population analyse pharmacocinétique, la moyenne géométrique (coefficient de variation %)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  et  $L'ASC_{0-12h}$  de l'alectinib était d'environ 665 ng/mL (44,3 %), 572 ng/mL (47,8 %) et 7 430 ng\*h/mL (45,7 %), respectivement. La moyenne géométrique en régime permanent  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  et  $AUC_{0-12h}$  pour M4 étaient d'environ 246 ng/mL (45,4 %), 222 ng/mL (46,6 %) et 2 810 ng\*h/mL (45,9 %). respectivement.

### Absorption

Après administration orale de 600 mg deux fois par jour dans des conditions d'alimentation dans un CPNPC ALK-positifles patients, alectinib a été absorbé atteindre  $T_{max}$  \_ après environ 4 à 6 heures.

L'état d'équilibre de l'alectinib est atteint en 7 jours avec une administration continue de 600 mg deux fois par jour. Le Le taux d'accumulation pour le régime de 600 mg deux fois par jour était d'environ 6 fois. Population PK L'analyse soutient la proportionnalité de la dose d'alectinib dans la plage de doses de 300 à 900 mg sous-alimentés.conditions.

La biodisponibilité absolue des gélules d'alectinib était de 36,9 % (IC à 90 % : 33,9 %, 40,3 %) sous-alimentées.conditions dans en bonne santé sujets.

Après une administration orale unique de 600 mg avec un repas riche en graisses et en calories, d'alectinib et de M4exposition a été augmenté par autour 3 fois relatif à conditions de jeûne (voir section 4.2).

### Distribution

L'alectinib et son principal métabolite M4 sont fortement liés aux protéines plasmatiques humaines (> 99 %). indépendamment de la concentration en substance active. Le rapport sang/plasma humain moyen *in vitro* les rapports de concentration de l'alectinib et du M4 sont respectivement de 2,64 et 2,50, à des niveaux cliniquement pertinents.concentration.

Volume de distribution moyen géométrique à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) de l'alectinib après une administration intraveineuse (IV) administration était 475 L, indiquant extensif distribution dans les tissus.

D'après les données *in vitro*, l'alectinib n'est pas un substrat de la P- gp . L'alectinib et le M4 ne sont pas des substrats de BCRP ou organique transport d'anions polypeptide (OATP) 1B1/B3.

### Biotransformation

*in vitro* ont montré que le CYP3A4 est le principal isozyme du CYP médiateur de l'alectinib et que son majeur métabolite M4 métabolisme, et est estimé à contribuer 40-50% de l'alectinib métabolisme.

Les résultats de l'étude sur le bilan de masse humaine ont démontré que l'alectinib et le M4 étaient les principaux fragments circulants dans le plasma avec 76 % de la radioactivité totale dans le plasma. La moyenne géométrique Métabolite/parent rapport à constant État est 0,399.

Le métabolite M1b a été détecté comme métabolite mineur *in vitro* et dans le plasma humain chez des sujets sains. sujets. La formation du métabolite M1b et de son isomère mineur M1a est susceptible d'être catalysée par un combinaison d'isozymes du CYP (y compris des isozymes autres que le CYP3A)

et d'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

*in vitro* indiquent que ni l'alectinib ni son principal métabolite actif (M4) n'inhibent le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'alectinib n'a pas inhiber OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 ou 2OCT à cliniquement pertinent concentrations dans vitro.

### Élimination

Après administration d'une dose unique d'alectinib marqué au <sup>14</sup>C administrée par voie orale à des sujets sains sujets, la majorité de la radioactivité était excrétée dans les fèces (récupération moyenne de 97,8 %) avec un minimum excrétion urinaire (récupération moyenne 0,46 %). Dans les fèces, 84 % et 5,8 % de la dose ont été excrétés sous forme inchangé alectinib ou M4, respectivement.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (CL/F) de l'alectinib était de 81,9 L/heure. La moyenne géométrique des estimations de demi-vie d'élimination individuelle de l'alectinib était de 32,5 heures. Le correspondant valeurs pour M4 étaient 217 L/heure et 30,7 heures, respectivement.

### Pharmacocinétique dans spécial populations

#### Rénal déficience

Des quantités négligeables d'alectinib et de son métabolite actif M4 sont excrétées sous forme inchangée dans l'urine (< 0,2 % de la dose). D'après une

analyse pharmacocinétique de population, les expositions à l'alectinib et au M4 étaient similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et une fonction rénale normale. La pharmacocinétique de l'alectinib n'a pas été étudié dans patients avec rénale grave déficience.

### Hépatique déficience

L'élimination de l'alectinib se faisant principalement par métabolisme hépatique, une insuffisance hépatique peut augmenter la concentration plasmatique de l'alectinib et/ou de son principal métabolite M4. Basé sur une population analyse pharmacocinétique, les expositions à l'alectinib et au M4 étaient similaires chez les patients présentant une légère atteinte hépatique. déficience et normal fonction hépatique.

Après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'alectinib chez des sujets atteints de troubles sévères (Child-Pugh C) insuffisance hépatique, la  $C_{max}$  de l'alectinib était la même et l' $ASC_{inf}$  était 2,2 fois plus élevée que celle de l'alectinib. mêmes paramètres chez des sujets sains appariés. M4  $C_{max}$  et l' $ASC_{inf}$  était inférieure de 39 % et 34 % respectivement, entraînant une exposition combinée à l'alectinib et au M4 ( $ASC_{inf}$ ) 1,8 fois plus élevée chez les patients avec hépatique sévère déficience par rapport à en bonne santé sujets.

L'étude sur l'insuffisance hépatique incluait également un groupe présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). déficience, et une exposition à l'alectinib légèrement plus élevée a été observée dans ce groupe par rapport aux sujets sains appariés. Les sujets du groupe Child Pugh B n'ont cependant en général pas souffert d'une bilirubine, d'une albumine ou d'un

temps de prothrombine anormaux, indiquant qu'ils pourraient ne pas être complètement représentant de modérément hépatiquement affaibli sujets avec diminué métabolique capacité.

#### Effets de âge, corps poids, course et genre

L'âge, le poids corporel, la race et le sexe n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de alectinib et M4. La plage de poids corporel des patients inscrits aux études cliniques est comprise entre 36,9 et 123 kg. Là sont Non données disponibles sur patients avec extrême corps poids (>130 kg) (voir section 4.2).

### 4.3 Préclinique sécurité données

#### Cancérogénicité

Cancérogénicité études avoir pas a été effectué à établir le cancérigène potentiel de alectinib .

#### Mutagénicité

L'alectinib ne s'est pas révélé mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (Ames), mais a induit une légère augmentation des aberrations numériques dans le test cytogénétique *in vitro utilisant le poumon de hamster chinois* (CHL) avec activation métabolique et micronoyaux dans un test de micronoyau de moelle osseuse de rat. Le Le mécanisme d'induction du micronoyau était une ségrégation anormale des chromosomes ( aneugénicité ) et nonun effet clastogène sur les chromosomes.

#### Dépréciation de la fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'alectinib . Aucun effet indésirable des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés dans des études de toxicologie générale. Ces

des études ont été menées chez des rats et des singes à des expositions égales ou supérieures à 2,6 et 0,5 fois, respectivement, de l'exposition humaine, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC), à la valeur recommandée dose de 600 mg deux fois par jour.

### Tératogénicité

L'alectinib a provoqué une toxicité embryo- fœtale chez des rats et des lapins gravides. Chez la rate gravide, l'alectinib a provoqué une perte embryo-fœtale totale (fausse couche) à des expositions 4,5 fois supérieures à l'exposition humaine à l'ASC et à de faibles fœtus présentant un retard d'ossification et des anomalies mineures des organes à des expositions 2,7 fois supérieures à la exposition humaine à l'ASC. Chez la lapine gravide, l'alectinib a provoqué une perte embryo- fœtale , de petits fœtus et incidence accrue de variations squelettiques à des expositions 2,9 fois supérieures à l'exposition humaine à l'ASC recommandé dose.

### Autre

L'alectinib absorbe la lumière ultraviolette (UV) entre 200 et 400 nm et s'est révélé phototoxique.potentiel dans un *dans vitro* photosécurité test dans cultivé murin fibroblastes après UVA irradiation.

Organes cibles chez le rat et le singe à des expositions cliniquement pertinentes dans la toxicologie à doses répétées les études incluait, sans s'y limiter, le système érythroïde, le tractus gastro-intestinal et le système hépatobiliairesystème.

Anormal érythrocyte morphologie était observé à expositions égal ou plus

grand que 10-60% le exposition humaine par AUC à la dose recommandée. Extension de la zone proliférative gastro-intestinale (GI) chez les deux espèces a été observée à des expositions égales ou supérieures à 20 à 120 % de la Exposition à l'ASC à la dose recommandée. Augmentation de la phosphatase alcaline hépatique (ALP) et bilirubine ainsi que vacuolisation/dégénérescence/nécrose de l'épithélium des voies biliaires et hypertrophie/focale une nécrose des hépatocytes a été observée chez le rat et/ou le singe à des expositions égales ou supérieures à 20- 30% de l'exposition humaine par AUC à le recommandé dose.

UN bénin hypotendu effet a a été observé dans singes à autour cliniquement pertinent expositions.

## 5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

### 5.1 Liste d'excipients

Capsule contenu Lactose monohydraté Hydroxypropylcellulose Laurylsulfate de sodium Stéarate de magnésium Carmellose calcium

Enveloppe de la capsule Hypromellose Carraghénane Potassium chlorure Dioxyde de titane (E171) Maïs amidon Carnauba la cire

#### Impression encre

Oxyde de fer rouge (E172) Jaune fer oxyde (E172)  
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132) Carnauba la cire  
Gomme laque blanche Glycéryle monooléate

## 5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

## 5.3 Durée de conservation

5 années.

## 5.4 Spécial précautions pour stockage

### Ampoules

Magasin dans le original paquet dans commande à protéger depuis humidité.

### Bouteilles

Magasin dans le original emballer et garde le bouteille fermement enfermé commande protéger depuis humidité.

## 5.5 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

## 6. COMMERCIALISATION AUTORISATION TITULAIRE

FRAPHARMA Inscriptio GmbH Emil- Barell -Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen Allemagne

**7. COMMERCIALISATION AUTORISATION NOMBRES)**

UE/1/16/1169/001 UE/1/16/1169/002

**8. DATE DE D'ABORD AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE LA  
AUTORISATION**

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

**9. DATE DE RÉVISION DE LA TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site  
Internet de l'Association Européenne des Médicaments. Agence

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**
  
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**
  
- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION AUTORISATION**
  
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

**A. FABRICANT(S) RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**

Nom et adresse du ou des fabricants responsables de la libération des lots

FRAPHARMA Pharma AG

Emil- Barell -Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen ALLEMAGNE

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit). Caractéristiques, paragraphe 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- **Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout mises à jour ultérieures publiées sur les médicaments européens portail Web.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET**

---

**EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT****• Risque plan de gestion (RPM)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de marketing autorisation et n'importe quel convenu ultérieurement mises à jour de le RMP.

Un RMP actualisé devrait être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçues susceptibles d'entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques ) atteint.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE**

## A. ÉTIQUETAGE

Alectinib 150 mg

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON FOR BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Gélules ALECFRA alectinib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Chaque capsule dure contient alectinib chlorhydrate équivalent à 150 mg alectinib .

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contient lactose et sodium. Voir emballer brochure Pour de plus amples information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Dur capsule

30 dur gélules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Alectinib 150 mg

Oral utiliser  
Lire le emballer dépliant avant utiliser

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Garder hors de le vue et atteindre de enfants

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Magasin dans le original colis en ordre à protéger depuis humidité

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA Inscription GmbH Emil- Barell -Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen Allemagne

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

Alectinib 150 mg

---

UE/1/16/1169/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Médicinal produit sujet à médical ordonnance

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

ALECFRA

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D code à barre portant l'unique identifiant inclus

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PCSNN.N.

Alectinib 150 mg

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****INTERMEDIATE CARTON FOR BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Gélules ALECFRA alectinib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Chaque capsule dure contient alectinib chlorhydrate équivalent à 150 mg alectinib .

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contient lactose et sodium. Voir emballer brochure Pour de plus amples information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Dur capsule

56 dur gélules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Alectinib 150 mg

Oral utiliser  
Lire le emballer dépliant avant utiliser

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Garder hors de le vue et atteindre des enfants

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Magasin dans le original colis en ordre à protéger depuis humidité

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA Inscrition GmbH Emil- Barell -Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen Allemagne

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

Alectinib 150 mg

---

UE/1/16/1169/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Médicinal produit sujet à médical ordonnance

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

ALECFRA

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

Alectinib 150 mg

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS****BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Gélules ALECFRA alectinib

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA Inscrition GmbH

**3. EXPIRY DATE**

EXP.

**4. BATCH NUMBER**

Parcelle

**5. OTHER****PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON FOR BOTTLE****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Gélules ALECFRA alectinib

Alectinib 150 mg

---

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Chaque capsule dure contient alectinib chlorhydrate équivalent à 150 mg alectinib .

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contient lactose et sodium. Voir emballer brochure Pour de plus amples information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Dur capsule

240 dur gélules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Oral utiliser  
Lire le emballer dépliant avant utiliser

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Garder hors de le vue et atteindre de enfants

Alectinib 150 mg

---

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Magasin dans le original emballer et conserver le bouteille fermement enfermé  
commande protéger depuis humidité

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS  
OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF  
APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA Inscrition GmbH Emil- Barell -Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen Allemagne

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

UE/1/16/1169/002

**13. BATCH NUMBER**

Alectinib 150 mg

---

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Médicinal produit sujet à médical ordonnance

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

ALECFRA

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D code à barre portant l'unique identifiant inclus

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PCSNN.N.

Alectinib 150 mg

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****BOTTLE LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Gélules ALECFRA alectinib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Chaque capsule dure contient alectinib chlorhydrate équivalent à 150 mg alectinib .

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contient lactose et sodium. Voir emballer brochure Pour de plus amples information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Dur capsule

240 dur gélules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Alectinib 150 mg

Oral utiliser  
Lire le emballer dépliant avant utiliser

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Garder hors de le vue et atteindre des enfants

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Magasin dans le original emballer et conserver le bouteille fermement enfermé  
commande protéger depuis humidité

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

FRAPHARMA Inscription GmbH Emil- Barell -Strasse 1 79639 Grenzach-  
Wyhlen Allemagne

Alectinib 150 mg

---

**12.    MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

UE/1/16/1169/002

**13.    BATCH NUMBER**

Lot

**14.    GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15.    INSTRUCTIONS ON USE****16.    INFORMATION IN BRAILLE****17.    UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18.    UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

**B. EMBALLER BROCHURE**

**Emballer brochure: Information pour le patient****ALECFRA dur gélules**  
alectinib

**Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament, car il contient une information important pour toi.**

- Garder ce brochure. Toi peut avoir besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel d'autres questions, demander votre médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur signes de maladie sont le pareil que le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce dépliant. Voir Section 4.

**Quoi est dans ce brochure**

1. Quoi ALECFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant tu prends ALECFRA
3. Comment à prendre ALECFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin ALECFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. **Qu'est-ce qu'ALECFRA et dans quel cas est-il utilisé**

**qu'ALECFRA**

Alectinib 150 mg

---

ALECFRA est un cancer médecine que contient le actif substance alectinib .

## **Quoi ALECFRA est utilisé pour**

ALECFRA est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon non à petites cellules ». (« CPNPC »). Il est utilisé si ton poumon cancer:

- est « ALK-positif » - cela signifie que vos cellules cancéreuses ont un défaut dans un gène qui fabrique une enzyme appelée ALK ('anaplasique lymphome kinase'), voir 'Comment ALECFRA travaux', ci-dessous
- et est avancé.

ALECFRA peut vous être prescrit comme premier traitement de votre cancer du poumon, ou si vous avez été précédemment traité avec un médicament contenant ' crizotinib '.

## **Comment ALECFRA travaux**

ALECFRA bloque l'action d'une enzyme appelée « ALK tyrosine kinase ». Formes anormales de ceci L'enzyme (en raison d'un défaut dans le gène qui la produit) aide à favoriser la croissance des cellules cancéreuses. ALECFRA pourrait ralentir vers le bas ou arrêter la croissance de ton cancer. Il peut aussi aider à rétrécir ton cancer.

Si vous avez des questions sur le fonctionnement d'ALECFRA ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament a été prescrit pour toi, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.

## **2. Ce que vous devez savoir avant de prendre ALECFRA Faire pas prends**

**ALECFRA**

- si vous êtes allergique à l'alectinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si tu es pas bien sûr, parler à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant prise ALECFRA.

**Avertissements et précautions**

Parler à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant prise ALECFRA :

- si vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestins sous forme de trous (perforation), ou si vous avez des affections provoquant une inflammation à l'intérieur de l'abdomen (diverticulite), ou si vous avez propagé un cancer à l'intérieur de l'abdomen (métastases). Il est possible qu'ALECFRA augmente le risque de développer des trous dans le Mur de ton intestin.
- si vous avez un problème héréditaire appelé « intolérance au galactose », « déficit congénital en lactase » ou 'glucose-galactose malabsorption ».

Si toi sont pas certain, parler à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant prise ALECFRA.

Parler à ton médecin tout de suite après ayant pris ALECFRA :

- si vous ressentez de graves douleurs à l'estomac ou à l'abdomen, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements ou une rigidité abdominale ou des ballonnements, car ceux-ci pourraient être les symptômes d'un trou dans la paroi intestinale. ALECFRA peut cause côté effets que toi besoin à dire ton docteur à propos droit loin. Ces inclure:
  - foie blessure (hépatotoxicité). Ton médecin prendra sang essais avant toi commencer le traitement, alors toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers

mois de votre traitement puis moins souvent. C'est pour vérifier que tu le fais ne présentez aucun problème de foie pendant que vous prenez ALECFRA. Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des le suivant panneaux: jaunissement de ton peau ou le blancs de ton yeux, douleur sur le droite côté de votre estomac, des urines foncées, des démangeaisons cutanées, une sensation de faim moindre que d'habitude, des nausées ou des vomissements, sentiment fatigué, saignant ou ecchymoses plus facilement que la normale.

- lent cœur battre (bradycardie).
- inflammation pulmonaire (pneumopathie). ALECFRA peut provoquer un gonflement grave, voire potentiellement mortel. (inflammation) des poumons pendant le traitement. Les signes peuvent être similaires à ceux de vos poumons cancer. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes nouveaux ou qui s'aggravent, notamment des difficultés. dans respiration, essoufflement de haleine, ou tousser avec ou sans mucus, ou fièvre.
- douleurs musculaires sévères, sensibilité et faiblesse (myalgie). Votre médecin fera au moins des analyses de sang toutes les 2 semaines pendant le premier mois et au besoin pendant le traitement par ALECFRA. Parlez à votre médecin immédiatement si vous présentez des signes nouveaux ou une aggravation de problèmes musculaires, y compris des signes musculaires inexplicables douleur ou muscle douleur que ne fait pas aller loin, tendresse, ou une faiblesse.
- anormal dégradation des globules rouges ( hémolytiques anémie ). Informez immédiatement votre médecin si toi sentir fatigué, faible ou court de haleine.

Regarder dehors pour ceux-là alors que toi sont prise ALECFRA. Voir 'Côté

---

effets' dans section 4 pour plus information.

**Sensibilité à lumière du soleil**

Faire pas exposer vous-même à le soleil pendant longtemps période de temps alors que toi sont prise ALECFRA et pour 7 jours après votre arrêt. Vous devez appliquer un écran solaire et un baume à lèvres avec un indice de protection solaire (FPS) de 50 ou plus haut pour aider à prévenir coup de soleil.

**Essais et chèques**

Lorsque vous prenez ALECFRA, votre médecin effectuera des analyses de sang avant de commencer le traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de votre traitement puis moins souvent. C'est pour vérifier que tu n'as pas de foie ou des problèmes musculaires pendant prise ALECFRA.

**Enfants et adolescents**

ALECFRA n'a pas été étudié chez les enfants ou les adolescents. Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents sous l'âge de 18 ans.

**Autre médicaments et ALECFRA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les plantes médicinales. C'est car ALECFRA peut affecter le mode d'action de certains autres médicaments. Certains autres médicaments peuvent également affecter le chemin ALECFRA fonctionne.

Dans dire en particulier votre médecin ou pharmacien si tu sont prise n'importe lequel de la suivant médicaments:

- la digoxine, un médecine utilisé à traiter les problèmes cardiaques

Alectinib 150 mg

---

- dabigatran étexiler , un médecine utilisé à traiter sang caillots
- le méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter les inflammations articulaires sévères, le cancer et les maladies de la peau psoriasis
- le nilotinib, un médicament utilisé à traiter certain les types de cancer
- le lapatinib, un médecine utilisé à traiter certain les types de cancer du sein
- la mitoxantrone, un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer ou la sclérose en plaques (une maladie qui affecte le central nerveux système lequel endommage le enrobage que protège le nerfs)
- évérolimus , un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer ou pour prévenir le système immunitaire de l'organisme. système depuis rejetant une greffe d'organe
- le sirolimus, un médecine utilisé pour empêcher le le corps immunitaire système depuis rejetant un organe transplantation
- topotécan, un médecine utilisé à traiter certain les types de cancer
- médicaments utilisés pour traiter le syndrome d'immunodéficience acquise/virus de l'immunodéficience humaine (SIDA/VIH) ( p. ex. ritonavir, saquinavir)
- médicaments utilisés pour traiter les infections. Il s'agit notamment de médicaments qui traitent les infections fongiques (antifongiques tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole ) et les médicaments qui traitent certains les types de bactérien infection (des antibiotiques tels que télichromycine)
- St. Jean moût, une plante à base de plantes médecine utilisé à traiter dépression
- médicaments utilisés pour arrêter les convulsions ou les convulsions (antiépileptiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine ou phénobarbital)
- médicaments utilisé à traiter tuberculose ( par ex. la rifampicine, rifabutine)
- la néfazodone, un médecine utilisé à traiter dépression

## Oral contraceptifs

Alectinib 150 mg

---

Si tu prends ALECFRA alors que tu utilises des contraceptifs oraux, les contraceptifs oraux peuvent être moins efficaces.

### **ALECFRA avec nourriture et boire**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous buvez du jus de pamplemousse ou si vous mangez du pamplemousse ou des oranges de Séville pendant le traitement. Le traitement par ALECFRA peut changer le montant de ALECFRA dans ton corps.

### **Contraception, grossesse et allaitement - informations pour les femmes**

#### **contraception – information pour femmes**

- Vous ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Si tu es capable de devenir enceinte, tu dois utiliser très efficace la contraception alors que sur traitement et pour au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin des bonnes méthodes de contraception pour vous et votre partenaire. Si vous prenez ALECFRA tout en utilisant des contraceptifs oraux, les contraceptifs peuvent être moins efficaces.

#### **Grossesse**

- Ne pas prendre ALECFRA si tu es enceinte. Ce est parce que cela pourrait nuire votre bébé. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez le médicament ou dans les 3 mois suivant la dernière prise de dose,

dire ton médecin droit loin.

### **Allaitement maternel**

- N'allaites pas pendant que vous prenez ce médicament. En effet, on ne sait pas si ALECFRA peut passer sur dans le sein lait et pourrait donc nuire ton bébé.

### **Conduite et en utilisant Machines**

Soyez particulièrement prudent lorsque vous conduisez ou utilisez des machines, car vous pourriez développer des problèmes de vision ou ralentissement du rythme cardiaque ou hypotension artérielle pouvant entraîner des évanouissements ou des étourdissements pendant que vous êtes prise ALECFRA.

### **ALECFRA contient lactose**

ALECFRA contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, parler à ton médecin avant prise ce médicament.

### **ALECFRA contient sodium**

Ce médicament contient 48 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) par jour recommandé.dose (1 200 mg). Cela équivaut à 2,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximum recommandé de sodium pour un adulte.

### **3. Comment prendre ALECFRA**

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière si toi ne sont pas bien sûr.

### **Combien à prendre**

- Le recommandé dose est 4 gélules (600 mg) deux fois un jour.
- Ce moyens toi prendre un total de 8 gélules (1200 mg) chacun jour.

Si tu avoir grave foie problèmes avant départ ton traitement avec ALECFRA :

- Le recommandé dose est 3 gélules (450 mg) deux fois un jour.
- Ce moyens toi prendre un total de 6 gélules (900 mg) chacun jour.

Parfois, votre médecin peut réduire votre dose, arrêter votre traitement pendant une courte période ou arrêter votre traitement complètement si tu sens indisposé.

### **Comment à prendre**

- ALECFRA est pris par bouche. Avaler chaque capsule entier. Faire pas ouverte ou dissoudre le gélules.
- Toi doit prendre ALECFRA avec nourriture.

### **Si toi vomir après prise ALECFRA**

Si vous vomissez après avoir pris une dose d'ALECFRA, ne prenez pas de dose supplémentaire, prenez simplement votre prochaine dose au moment opportun.habituel temps.

### **Si toi prendre plus ALECFRA que toi devrait**

Si vous avez pris plus d'ALECFRA que vous n'auriez dû, parlez-en à un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Prendre la médecine paquet et ça brochure avec toi.

### **Si toi oublier à prendre ALECFRA**

- Si c'est plus que 6 heures jusqu'à votre prochaine dose, prendre le manqué dose comme bientôt comme tu te souviens.
- S'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Prenez ensuite votre prochaine dose au habituel temps.
- Faire pas prendre un double dose faire prêt pour une dose oubliée.

---

## Si toi arrê prise ALECFRA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler au préalable à votre médecin. Il est important de prendre ALECFRA deux fois un jour pour comme long comme votre médecin prescrit il pour toi.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander votre médecin, pharmacien ou une infirmière.

### 4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Les effets secondaires peuvent survenir avec ce médicament.

Quelques Effets secondaires pourrait être sérieux.

**Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants.** Votre médecin peut abaisser votre dose, arrêter ton traitement pour un court temps ou arrêter complètement votre traitement :

- Signes nouveaux ou aggravés, notamment difficultés respiratoires, essoufflement ou toux avec ou sans mucus ni fièvre - les signes peuvent être similaires à ceux de votre cancer du poumon (potentiel signes d'inflammation pulmonaire – pneumopathie). ALECFRA peut provoquer des symptômes graves, voire potentiellement mortels. inflammation de le poumons pendant traitement.
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleur du côté droit de la région du ventre, urine foncée, démangeaisons cutanées, sensation de moins faim que d'habitude, nausées ou vomissements, sensation de fatigue, saignements ou des ecchymoses plus facilement que normale

Alectinib 150 mg

---

(potentiel signes de foie problèmes)

- Signes nouveaux ou aggravés de problèmes musculaires, y compris des douleurs musculaires inexplicables ou des douleurs musculaires ça fait ne pas aller loin, tendresse, ou faiblesse (potentiel panneaux de muscle problèmes).
- Évanouissement, vertiges et faible sang pression (signes potentiels de lenteur battement de coeur)
- Sensation de fatigue, de faiblesse ou d'essoufflement (signes potentiels d'une dégradation anormale du sang rouge cellules, connu comme hémolytique anémie ).

### **Autre côté effets**

Dire ton médecin, pharmacien ou infirmière si tu avis n'importe lequel de le suivant côté effets:

### **Très commun (peut affecter plus que 1 dans dix personnes):**

- résultats anormaux des tests sanguins pour rechercher des problèmes hépatiques (taux élevés d'alanine l'aminotransférase, aspartate aminotransférase et bilirubine)
- résultats anormaux des tests sanguins pour vérifier les lésions musculaires (taux élevé de créatine phosphokinase)
- vous pouvez vous sentir fatigué, faible ou essoufflé en raison d'une réduction du nombre de globules rouges, connu comme l'anémie
- vomissements – si vous vomissez après avoir pris une dose d'ALECFRA, ne prenez pas de dose supplémentaire, prenez simplement votre prochaine dose à l'habituel temps
- constipation
- diarrhée
- nausée

Alectinib 150 mg

---

- problème avec vos yeux, y compris une vision floue, une perte de la vue, des points noirs ou des taches blanches dans votre vision et voir double
- éruption cutanée
- gonflement causé par fluide s'accumuler dans le corps (œdème)
- gain de poids.

**Commun (peut affecter jusqu'à à 1 dans dix personnes):**

- résultats anormaux de sang essais à vérifier rein fonction (haut niveau de créatinine)
- résultats anormaux des analyses de sang visant à rechercher une maladie du foie ou des troubles osseux (niveau élevé de alcalin phosphatase)
- inflammation de la muqueuse membrane de la bouche
- sensibilité au soleil – ne vous exposez pas au soleil pendant une longue période pendant que vous vous prenez ALECFRA et pendant 7 jours après votre arrêt. Vous devez appliquer de la crème solaire et du baume à lèvres avec un Facteur de protection solaire de 50 ou plus haut pour aider à prévenir coup de soleil.
- altération dans sens de goût
- rein problèmes y compris rapide perte du rein fonction (aigu rein blessure)

**Rapports de côté effets**

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié à l'annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur le sécurité de cela médecine.

**5. Comment à magasin ALECFRA**

- Garder ce médicament dehors de la vue et atteindre de enfants.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée. ou la bouteille après EXP. Le expiration date fait référence à le dernier jour de que mois.
- Si ALECFRA est emballé dans des ampoules, magasin dans le emballage d'origine dans commande à protéger depuis humidité.
- Si ALECFRA est conditionné en bouteilles, conserver dans l'emballage d'origine et conserver la bouteille bien fermée pour protéger depuis humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment à lancer loin médicaments toi ne plus utiliser. Ces mesures volonté aide protéger le environnement.

**6. Contenu du pack et autres informations Ce que contient ALECFRA**

- La substance active est l'alectinib . Chaque gélule contient du chlorhydrate d'alectinib équivalent à 150 mg alectinib .
- Le autre ingrédients sont:
  - *Contenu de la gélule* : lactose monohydraté (voir rubrique 2 « ALECFRA contient du lactose »), hydroxypropylcellulose , laurilsulfate de sodium (voir rubrique 2 « ALECFRA contient du sodium »), magnésium stéarate et carmellose calcique
  - *Enveloppe de la gélule* : hypromellose , carraghénane, chlorure de potassium, dioxyde de titane (E171), maïs amidon et cire de carnauba
  - *Encre d'impression* : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune

Alectinib 150 mg

---

(E172), aluminium carmin d'indigolac (E132), cire de carnauba, blanc gomme-laque et glycéryle monooléate.