

## 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 notable:

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.
Bradycardie <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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 ≤ 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 ≤ 2,5 fois la LSN, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur comme indiqué dans le Tableau 1.
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.

<sup>a</sup> 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  $\geq 3$  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]  $\geq 50$ ) afin de se protéger contre les érythèmes solaires.

### Toxicité embryo-fœtale

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 5 semaines après l'arrêt du traitement par Alecensa (voir rubriques 4.5, 4.6 et 5.3). Les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer 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 4.6 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 lapp 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' $ASC_{inf}$  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 tétracycline, 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

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse au cours de leur traitement par Alecensa (voir rubrique 4.4).

### Contraception chez les femmes traitées par Alecensa

Les patientes en âge de procréer recevant Alecensa doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement et pendant au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement par Alecensa (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Contraception chez les hommes traités par Alecensa

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Alecensa (voir rubrique 4.4).

### 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 5 semaines suivant l'arrêt du traitement par Alecensa, doivent contacter leur médecin et être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Les patients de sexe masculin dont les partenaires deviennent enceintes pendant la prise de traitement d'Alecensa, ou au cours des 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement par Alecensa, doivent contacter leur médecin, et leur partenaire féminine doit consulter un médecin compte-tenu du risque potentiel pour le fœtus en raison de son potentiel aenugène (voir rubrique 5.3).

### 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, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des ASAT, anémie, éruption cutanée et augmentation des ALAT.

### 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)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie <sup>1)</sup>	Très fréquent	Fréquent
Anémie hémolytique <sup>2)</sup>	Fréquent	-*
<b>Affections du système nerveux</b>		
Dysgueusie <sup>3)</sup>	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections oculaires</b>		
Trouble de la vision <sup>4)</sup>	Fréquent	-*
<b>Affections cardiaques</b>		
Bradycardie <sup>5)</sup>	Très fréquent	-*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Pneumopathie interstitielle diffuse / pneumopathie inflammatoire	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
Vomissements	Très fréquent	Peu fréquent
Constipation	Très fréquent	Peu fréquent
Nausées	Très fréquent	Peu fréquent
Stomatite <sup>6)</sup>	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Augmentation des ASAT	Très fréquent	Fréquent
Augmentation des ALAT	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de la bilirubinémie <sup>7)</sup>	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de la phosphatase alcaline	Très fréquent	Peu fréquent
Lésion hépatique d'origine médicamenteuse <sup>8)</sup>	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Eruption cutanée <sup>9)</sup>	Très fréquent	Fréquent
Photosensibilité	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		

Myalgie <sup>10)</sup>	Très fréquent	Peu fréquent
Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	Très fréquent	Fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Augmentation de la créatininémie	Très fréquent	Peu fréquent**
Lésion rénale aiguë	Fréquent	Peu fréquent**
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Œdème <sup>11)</sup>	Très fréquent	Peu fréquent
<b>Investigations</b>		
Augmentation du poids	Très fréquent	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperuricémie <sup>12)</sup>	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 vitréens, 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, de dermatite acnéiforme, d'érythème, 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 périorbital, 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 1,7 % 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 1,1 % des patients, et chez 0,4 % des patients, l'événement a entraîné des modifications de la dose. 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 23,6 % et 20,5 % 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 ≥ 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 1,3 % et 1,5 % 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 été observées chez 4,6 % et 5,3 % des patients traités par Alecensa versus 16,6 % et 10,6 % des patients traités par crizotinib dans l'essai clinique de phase III BO28984.

Une augmentation du taux de bilirubine a été rapportée chez 25,9 % 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 3,9 % 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 8,3 % des patients, l'augmentation du taux de bilirubine a conduit à des modifications de posologie et chez 2,1 % 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 5,9 % 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 (11,3 %) 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  $\geq$  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, 12,4 % des patients traités par Alecensa ont eu des valeurs de fréquence cardiaque inférieures à 50 bpm versus 17,6 % 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 (35,3 %) comprenant des événements de myalgie (24,2 %), d'arthralgie (16,3 %) et des douleurs musculo-squelettiques (0,8 %) 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 56,2 % 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  $\geq$  3 était de 5,5 %. Le délai médian de survenue de l'augmentation des CPK de Grade  $\geq$  3 était de 15 jours dans les essais. Des modifications de dose suite à une augmentation des CPK ont été faites chez 5,4 % 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  $\geq$  3 a été rapportée chez 3,3 % des patients traités par Alecensa et 4,6 % 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 (39,6 %), des diarrhées (18,8 %), des nausées (17,6 %), et des vomissements (12,4 %) 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 (1,1 %), les nausées (0,4 %), les constipations (0,4 %) et les vomissements (0,2 %). 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 et constipations ont chacun été rapportés chez un patient (0,7 %), tandis que des diarrhées ont été rapportées chez 2 patients (1,3 %) dans le bras alectinib ; l'incidence des événements de Grade 3 et 4 pour les nausées, vomissements et diarrhées était respectivement de 3,3 %, 3,3 % et 2,0 % 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 ci-dessous).

#### **Pour la Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Pour le Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
ou Division de la pharmacie et des médicaments  
de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 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  $\geq 4$  cm) – Stade IIIA selon le système de stadification de l'Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer (UICC / AJCC), 7<sup>ème</sup> édition, avec une maladie ALK-positif 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  $\geq 4$  cm) – IIIA selon la 7<sup>ème</sup> édition du système de stadification de l'UICC / AJCC :

Taille de la tumeur  $\geq 4$  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/m<sup>2</sup> le Jour 1 plus vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8 ;  
Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> le Jour 1 plus gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 8 ;  
Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> le Jour 1 plus pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 65$  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 ( $\geq 4$  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.

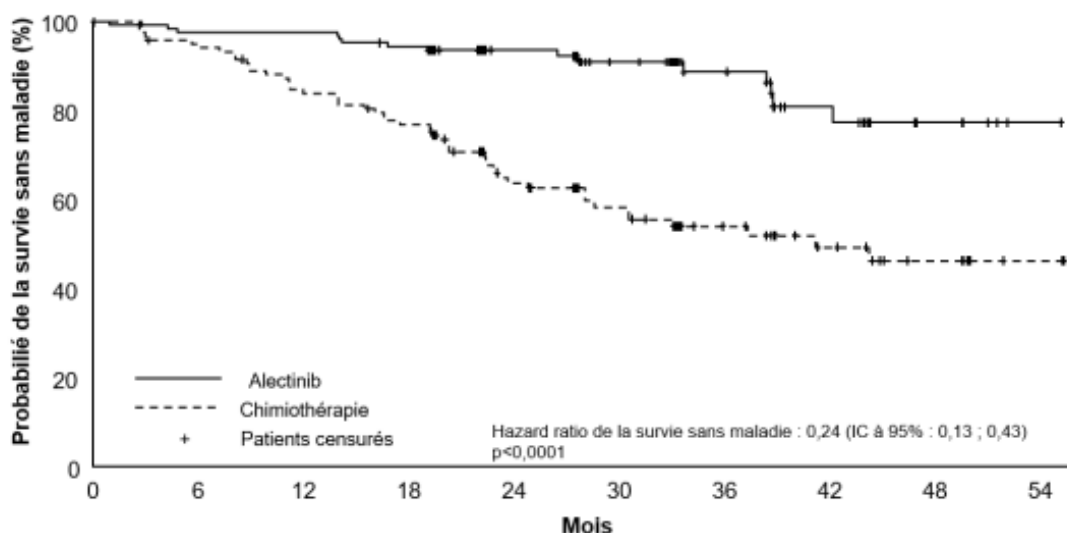
Les résultats d'efficacité de la DFS sont résumés dans le tableau 4 et la figure 1.

#### 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
Alecetinib	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. De plus, la courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) d'après les données issues de l'analyse finale de l'OSest présentée en Figure 3.

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

	<b>Crizotinib n =151</b>	<b>Alectinib n =152</b>
<b>Durée médiane de suivi (mois)</b>	23,3 (limite 0,3 – 123,5)	53,5 (limite 0,5 –126,8)
<b>Critères primaires d'efficacité</b>		
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
<b>Critères secondaires d'efficacité</b>		
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 (%)		
Rapport de risque instantané cause-spécifique [IC à 95 %] log rank p-value stratifié	68 (45 %)	18 (12 %)
Incidence cumulée à 12 mois de la progression cérébrale (CRI) en % [IC à 95 %]		0,16 [0,10 ; 0,28] P < 0,0001
	41,4 %  [33,2 ; 49,4]	9,4 %  [5,4 ; 14,7]
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 (%)	73 (48,3 %)	76 (50,0 %)
Médiane (mois) [IC à 95 %]	54,2 [34,6 ; 75,6]	81,1 [62,3 ; NE]
Risque Relatif (HR) [IC à 95 %]		0,78 [0,56 ; 1,08]
Durée de Réponse (INV) † Médiane (mois) [IC à 95 %]	n = 115 11,1 [7,9 ; 13,0]	n = 126 42,3 [31,3 ; 51,3]

Taux de réponse objectif cérébral chez des patients avec métastases cérébrales mesurables à l'inclusion† Répondeurs cérébraux n (%) [IC à 95 %]	n = 22  11 (50,0 %) [28,2 ; 71,8]	n = 21  17 (81,0 %) [58,1 ; 94,6]
Nombre de réponses cérébrales complètes (%)	1 (5 %)	8 (38 %)
Durée de réponse cérébrale, médiane (mois) [IC à 95 %]	5,5 [2,1 ; 17,3]	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 %]	n = 58  15 (25,9 %) [15,3 ; 39,0]	n = 64  38 (59,4 %) [46,4 ; 71,5]
Nombre de réponses cérébrales complètes (%)	5 (9 %)	29 (45 %)
Durée de réponse cérébrale, médiane (mois) [IC à 95 %]	3,7 [3,2 ; 6,8]	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

† Données issues de l'analyse principale

‡ Données issues de l'analyse finale de l'OS, qui a été menée après la survenue de 149 décès.

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)

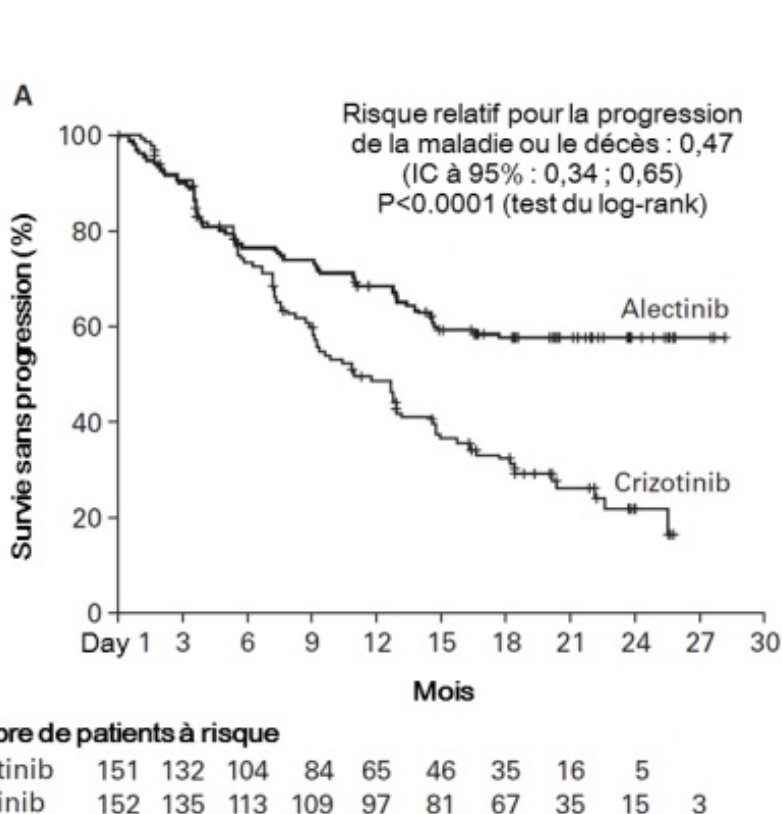
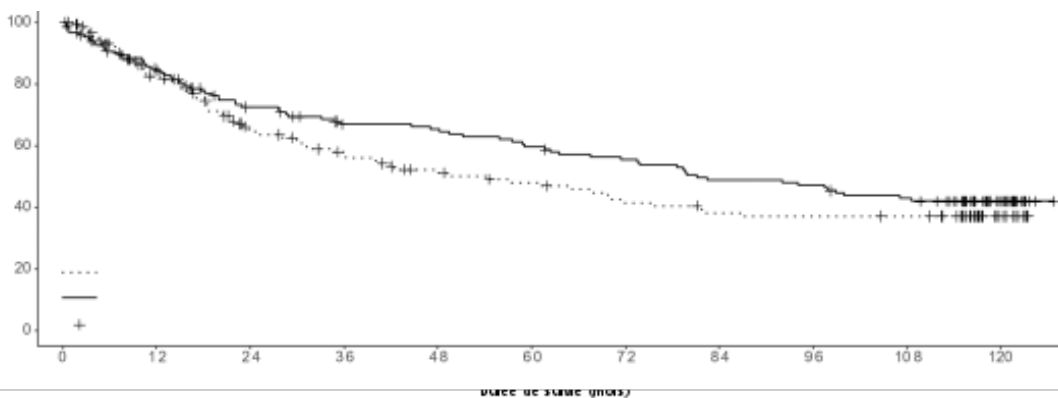


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude BO28984 (ALEX)



#### 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 Indépendant (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

	<b>NP28673 Alecensa 600 mg Deux fois par jour</b>	<b>NP28761 Alecensa 600 mg Deux fois par jour</b>
<b>Durée moyenne de suivi (mois)</b>	21 (limite 1 – 30)	17 (limite 1 – 29)
<b>Critères primaires d'efficacité</b>		
Taux de réponse objective (CRI) dans la population pour laquelle une réponse était évaluable	n = 122 <sup>a</sup>	n = 67 <sup>b</sup>
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 %]	
<b>Critères secondaires d'efficacité</b>		
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)		
Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)	n = 138	n = 87
Durée de la médiane (mois) [IC 95 %]	98 (71,0 %) 8,9 [5,6 ; 12,8]	58 (66,7 %) 8,2 [6,3 ; 12,6]

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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**

<b>Paramètres cérébraux (NP28673 et NP28761)</b>	<b>Alecensa 600 mg deux fois par jour</b>
<b>Patients porteurs de métastases cérébrales mesurables à l'inclusion</b>	n = 50
Taux de réponse objective cérébrale (CRI)	32 (64,0 %)
Répondeurs (%) [IC 95 %]	[49,2 % ; 77,1 %] 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) [IC 95 %]	11,1 [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 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) 1B1/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 RENOUVELLEMENT 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

29 janvier 2026

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