



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-69041174- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-69041174- -APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ALUNBRIG, ingrediente farmacéutico activo BRIGATINIB, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) aprobó el medicamento por el mecanismo de aprobación acelerado de abril de 2017.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable: IF-2019-112602209-APN-DERM#ANMAT, en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes de presentados por el laboratorio TAKEDA PHARMA SA se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal ALUNBRIG “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA BRIGATINIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) , corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto ALUNBRIG.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuyo informe es aceptable y obra en el IF-2019-109674521-APN-DERM#ANMAT, que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del INAME.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos que procedió a su evaluación y se considera aprobado según consta el IF-2019-110778455-APN-DRI#ANMAT.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del

Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1° - Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial ALUNBRIG, la que será importada a la República Argentina por TAKEDA PHARMA SA.

ARTICULO 2° - Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulo según consta en el GEDO N° IF 2019-69562092-APN-DGA#ANMAT; Proyecto de prospecto para profesional de la salud según consta en el GEDO N° IF-2019-104264584-APN-DERM#ANMAT; Proyecto de Información para pacientes según consta en el GEDO N° IF-2019-104264584-APN-DERM#ANMAT;

ARTICULO 3° - Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar el informe de avance del estudio clínico confirmatorio de la indicación con el fin de caracterizar más los resultados de eficacia (EPAE), los resultados de seguimiento de los pacientes, tratados con ALUNBRIG, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma TAKEDA PHARMA S.A deberá cumplir con el Plan de monitoreo de

Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto ALUNBRIG de la firma TAKEDA PHARMA SA al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ALUNBRIG

Nombre/s genérico/s: BRIGATINIB

Nombre o razón social: TAKEDA PHARMA SA.

Lugar/es elaborador/es: PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED, UNITS 23-24, TAFARNAUBACH INDUSTRIAL STATE, TAFARNAUBACH, TREDEJAR, GWENT, REINO UNIDO (ELABORACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO);

País de Origen: REINO UNIDO

País de procedencia: ALEMANIA

País de Consumo: CANADA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre comercial: ALUNBRIG.

Clasificación ATC: L01XE43

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) AVANZADO, POSITIVO PARA QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK), QUE HAN SIDO TRATADOS PREVIAMENTE CON CRIZOTINIB.

Concentración/es: 30 MG; 90 MG Y 180 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ALUNBRIG 30 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATADA 56,06 MG; CELULOSA MICROCRISTALINA 56,07 MG; GLICOLATO DE ALMIDON SODICO TIPO A 4,50 MG; SILICE COLOIDAL HIDROFOBO 1,50 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO (VEGETAL) 1,87 MG; OPADRYL II BLANCO 6,00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR).

Presentación: BLISTER 14 X 2.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 -30° C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

IFA: ALUNBRIG 90 MG

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATADA 168,17 MG; CELULOSA MICROCRISTALINA 168,21 MG; GLICOLATO DE ALMIDON SODICO TIPO A 13,50 MG; SILICE COLOIDAL HIDROFOBO 4,50 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO (VEGETAL) 5,62 MG; OPADRYL II BLANCO 18,00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR).

Presentación: BLISTER 7 X 4

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 -30° C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

IFA: ALUNBRIG 180 MG

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATADA 336,33 MG; CELULOSA MICROCRISTALINA 336,42 MG; GLICOLATO DE ALMIDON SODICO TIPO A 27,0 MG; SILICE COLOIDAL HIDROFOBO 9,0 MG; ESTEARATO DE MAGNESIO (VEGETAL) 11,25 MG; OPADRYL II BLANCO 36,00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR).

Presentación: BLISTER 7 X 4

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 -30° C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) AVANZADO, POSITIVO PARA QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK), QUE HAN SIDO TRATADOS PREVIAMENTE CON CRIZOTINIB.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EX-2019-69041174-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.04.02 16:27:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 16:27:09 -03:00

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 30 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N. 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 90 mg

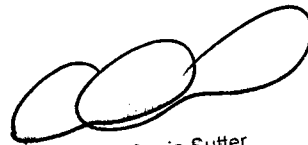
BRIGATINIB

Comprimidos Recubiertos

Logotipo de Takeda

Lote N°

Vto.:

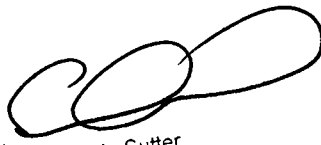


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 180 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 30 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N: 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 90 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 180 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:

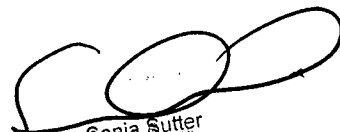


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 30 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:




Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N. 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 90 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



Sonia Suter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 180 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:

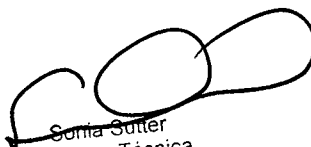


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 30 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:

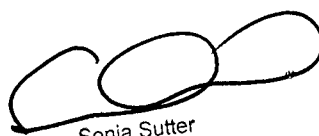


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N. 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 90 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:

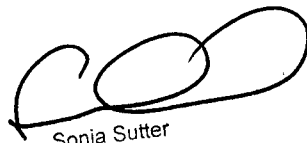


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE RÓTULOS – ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG® 180 mg
BRIGATINIB
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico**

Número:

Referencia: Registro de enfermedades poco frecuentes rótulos.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.05 09:10:35 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.05 09:10:35 -03'00'



Buenos Aires, 16 de Octubre de 2019

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica
Dirección de Evaluación y Registro de
Medicamentos.
Dra. Claudia Saidman

**Ref: Expediente N° EX-2019-69041174-APN-DGA#ANMAT
ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg – 90 mg – 180 mg Comprimidos Recubiertos –
Disposición N°4622/2012 y Circular N°4/2014 Registro Bajo Condiciones Especiales.
- Takeda Pharma S.A.**

De mi mayor consideración:

Takeda Pharma S.A. con domicilio legal en la calle Tronador 4890 (1430) Ciudad Autónoma de Buenos Aires y bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica Sonia Sutter, tiene el agrado de dirigirse a Usted, a fin de dar respuesta a lo oportunamente solicitado en el corte de plazo emitido el 06 de Septiembre de 2019:

1) Adecuación del ítem Reacciones Adversas (RA) del prospecto, de acuerdo al prospecto europeo (EMA)

Confirmamos que en la presentación inicial se cometió un error de transcripción no intencional, ante vuestra solicitud hemos adecuado el ítem de Reacciones Adversas del prospecto, tal como lo menciona la EMA, de la siguiente manera:

“Las reacciones adversas más comunes reportadas en pacientes ($\geq 25\%$) tratados con brigatinib con la pauta posológica recomendada fueron: aumento de AST, aumento de CPK, hiperglucemia, hiperinsulinemia, anemia, aumento de lipasa, diarrea, incremento de ALT, incremento de amilasa, náuseas, fatiga, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de APTT, disminución del recuento de linfocitos, hipofosfatemia, tos, rash, dolor de cabeza, mialgia, disnea, hipertensión, recuento de glóbulos blancos disminuido, neuropatía periférica y vómitos.”

2) Aclaratoria sobre la Procedencia del producto de la referencia.

Aclaremos que el Centro de Distribución Global de Takeda se encuentra en Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania, el cual tiene alcance global, siendo el distribuidor de UE y el resto de los países del mundo. Por esta razón, confirmamos que el producto a ser importado por Argentina proviene de Alemania. Takeda Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria es el sitio de liberación de los lotes, únicamente para los países de la Comunidad Europea.

Hemos incluido el sitio de Alemania como lugar de procedencia del producto en el Prospecto e Información para el paciente, según lo solicitado.

Takeda Pharma S. A.
Edificio Panamericana Plaza
Tronador 4890, Piso 7
C1430DNN Buenos Aires
Argentina

CUIT 30501602996
Tel (54-11) 4546-4700
www.takeda.com

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.



3) Reporte de Estudio Clínico de Fase 3

Nos comprometemos a informar sobre el avance y reporte final del estudio clínico, al momento de la Reinscripción del producto.


En tal sentido, enviamos adjunto los siguientes documentos:

- Control de cambios de Prospecto e Información para el paciente.
- Prospecto e Información para el paciente con las modificaciones solicitadas.
- Declaración Jurada sobre la Procedencia y dirección del elaborador del producto de la referencia.
- Declaración Jurada sobre los avances del estudio clínico de fase 3.

Toda la documentación se adjunta en formato electrónico en pendrive, acompañado por la nota de presentación en formato en papel.

Sin otro particular, hacemos propicia la ocasión para saludarlos con nuestra más distinguida consideración.

Farmacéutica Sonia Sutter
Directora Técnica – Apoderada
Takeda Pharma S.A.



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N: 16071
Takeda Pharma S.A.



TAK000579a.doc

Buenos Aires, 16 de Octubre de 2019

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica
Dirección de Evaluación y Registro de
Medicamentos.
Dra. Claudia Saidman

**Ref: Expediente N° EX-2019-69041174-APN-DGA#ANMAT
ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg – 90 mg – 180 mg Comprimidos Recubiertos –
Disposición N°4622/2012 y Circular N°4/2014 Registro Bajo Condiciones Especiales.
- Takeda Pharma S.A.**

**DECLARACIÓN JURADA
SITIO DE ELABORACIÓN Y PROCEDENCIA**

Declaro como Directora Técnica de Takeda Pharma S.A. sobre la Especialidad Medicinal ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg – 90 mg – 180 mg – Tratamiento Inicial Comprimidos Recubiertos, la cual es elaborada, importada y comercializada en Argentina según la siguiente información de elaboración y procedencia:

Sitio De Elaboración, Acondicionamiento Primario Y Secundario, Liberación Del Lote	Penn Pharmaceutical Services Limited, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent NP223AA, Reino Unido
Procedencia	Gottlieb-Daimler-Str.1 33428 Harsewinkel, Alemania (Centro de Distribución Global de Takeda)

En cuanto al sitio Takeda Austria GmbH, St Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria declaramos que se trata del sitio de liberación analítica de los lotes, únicamente para los países de la Comunidad Europea.

Cordialmente,

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N: 16071
Farmacéutica Sonia Sutter
Directora Técnica – Apoderada Takeda Pharma S.A.
Takeda Pharma S.A.

Takeda Pharma S. A.
Edificio Panamericana Plaza
Tronador 4890, Piso 7
C1430DNN Buenos Aires
Argentina

CUIT 30501602996
Tel (54-11) 4546-4700
www.takeda.com



TAK000579b.doc

Buenos Aires, 16 de Octubre de 2019

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica
Dirección de Evaluación y Registro de
Medicamentos.
Dra. Claudia Saidman

**Ref: Expediente N° EX-2019-69041174-APN-DGA#ANMAT
ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg – 90 mg – 180 mg Comprimidos Recubiertos –
Disposición N°4622/2012 y Circular N°4/2014 Registro Bajo Condiciones Especiales.
- Takeda Pharma S.A.**

**DECLARACIÓN JURADA
REPORTE DE AVANCE DE ESTUDIO CLÍNICO**

Takeda Pharma S.A., bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica Sonia Sutter, declara que al momento de solicitar la Reinscripción del producto, estará informando a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) acerca del avance del Estudio Clínico de Fase 3.

Cordialmente,

Farmacéutica Sonia Sutter
Directora Técnica – Apoderada
Takeda Pharma S.A.
M.M N° 16071

Takeda Pharma S. A.
Edificio Panamericana Plaza
Tronador 4890, Piso 7
C1430DNN Buenos Aires
Argentina

CUIT 30501602996
Tel (54-11) 4546-4700
www.takeda.com

Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) notificadas en pacientes tratados con brigatinib con la pauta posológica recomendada, distintas a las neoplasias relacionadas con la progresión fueron neumonitis, neumonía y disnea. Las reacciones adversas graves más comunes reportadas en el 2% o más de los pacientes en el régimen de 180 mg distintos de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia incluyeron neumonía (6,2%), neumonitis (5,1%), y disnea (2,9%).

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) que llevaron a la interrupción de brigatinib ocurrieron en el 11,7% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los TEAE más comunes (que ocurren en ≥ 2 pacientes que recibieron el régimen de 180 mg) distintos de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia que llevaron a la interrupción del brigatinib fueron neumonitis 3,3% y neumonía 1,5%.

Los TEAE que llevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 28,1% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los TEAE que condujeron a la reducción de la dosis que se produjo en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg fueron el aumento en sangre de CPK 7,7%, aumento de la lipasa 3,6%, rash 2,9% y aumento de amilasa 2,2%.

Las reacciones adversas reportadas en la Tabla 3 se enumeran por clase de órgano del sistema, término preferido y frecuencia. La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a los medicamentos (ADR) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 10,000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones Adversas Reportadas En Pacientes Con Brigatinib (según los criterios comunes de terminología para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N=274)

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas ^{†*} todos los grados	Reacciones adversas Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía ^{‡,§,¶,} (14%) Infección del tracto respiratorio superior	
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior (9,9%)	Neumonía ^{‡,§} (4,7%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (42%) Aumento de APTT (36%) Recuento de linfocitos disminuido (35%) Recuento de leucocitos disminuido (14%) Recuento de neutrófilos disminuido (10%) Recuento de plaquetas disminuido	Recuento de linfocitos disminuido (12%)
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido (8%)	Aumento de APTT (2,2%) Anemia (1,5%) Recuento de neutrófilos disminuido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiper glucemia (55%) Hiperinsulinemia ^{‡,§,¶} (50%) Hipofosfatemia (34%) Hipomagnesemia (21%)	

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font color: Black, Not Superscript/ Subscript

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt, Superscript

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt, Superscript

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

		Hiponatremia (19%) Hipercalcemia (18%) Hipopotasemia (17%) Disminución del apetito (16%)	
	Frecuente		Hipofosfatemia (5,8%) Hiperglucemia (6,6%) Hiponatremia (2,9%) Hipopotasemia Disminución del apetito (1,1%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio (8,4%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza ^{s,c} (30%) Neuropatía periférica ^{#,d} (18%) Mareos (13%)	
	Frecuente	Disgeusia (4,7%) Deterioro de la memoria (3,6%)	Neuropatía periférica ^{#,d} (1,5%) Dolor de cabeza ^c
Trastornos oculares	Muy Frecuente	Disturbio visual ^{aa,c} (14%)	
	Frecuente		Disturbio visual ^{aa,c} (1,1%)
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia ^f Bradicardia ^{##,g} (6,6%) Electrocardiograma QT prolongado (4,7%) Taquicardia ^{##} (3,3%) Palpitaciones (2,2%)	Electrocardiograma QT prolongado (1,1%)
	Poco Frecuente		Electrocardiograma QT prolongado Bradicardia ^{##} (0,4%)
Trastornos vasculares	Muy Frecuente	Hipertensión (25%)	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuente	Tos (33%) Disnea ^{##,h} (26%)	
	Frecuente	Neumonitis ^{##,i} (6,2%)	Neumonitis ^{##,i} (3,3%) Disnea ^{##,h} (2,9%)
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente	Aumento de lipasa (49%) Diarrea ^{aaa,j} (48%) Aumento de amilasa (44%) Náuseas (38%) Vómitos (25%) Dolor abdominal ^{###,k} (19%) Estreñimiento Sequedad bucal (19%) Estomatitis ^{###,l} (10%)	Aumento de lipasa (13%)
	Frecuente	Bœea-seea (6,9%) Dispepsia (5,8%) Flatulencia (1,5%)	Amilasa aumentada (7,3%) Dolor abdominal ^{###} (1,1%) Náuseas (1,1%)
	Poco frecuente	Pancreatitis	Náuseas Diarrea ^{aaa} (0,7%) Vómitos (0,4%) Estomatitis ^{###} (0,4%) Dispepsia (0,4%)

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt, Superscript

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Left


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Desórdenes Hepatobiliares	Muy Frecuente	AST aumentado (66%) ALT aumentado (46%) Fosfatasa alcalina aumentada (37%)	Pancreatitis
	Frecuente	Lactato deshidrogenasa aumentado Hiperbilirrinemia (5,8%)	ALT aumentado (3,6%) Fosfatasa alcalina aumentado (2,6%) AST aumentado Hiperbilirrinemia (2,6%)
Trastornos de la Piel y Del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Erupción ^{###,n} (32%) Prurito (13%)	
	Frecuente	Piel seca (4,7%) Reacción de fotosensibilidad (3,6%)	Erupción ^{###,n} (3,3%) Reacción de fotosensibilidad (1,1%)
	Poco Frecuente		Piel seca (0,4%) Prurito (0,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuente	Aumento de CPK en sangre (63%) Mialgia ^{###,n} (29%) Artralgia Dolor torácico musculoesquelético (14%)	Aumento de CPK en sangre (14%)
	Frecuente	Dolor en el pecho Rigidez musculoesquelética (7,7%) Dolor en la extremidad (6,9%)	Dolor en la extremidad
	Poco Frecuente	Rigidez musculoesquelética (0,7%)	Dolor en la extremidad (0,7%) Dolor de pecho musculoesquelético (0,4%) Mialgia ^{###,n} (0,4%)
Trastornos renales y urinarios,	Muy Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre (15%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Fatiga ^{###,o} (37%) Edema ^{+++p} (15%) Pirexia (12%)	
	Frecuente	Dolor Dolor torácico no cardíaco (4,7%) Malestar en el pecho (3,3%) Dolor (2,9%)	Fatiga ^{###,o} (2%)
	Poco Frecuente		Pirexia (0,7%) Dolor torácico no cardíaco (0,4%) Edema ^{+++p} (0,4%)
Investigaciones	Frecuente	Disminución de peso (3,6%) Aumento del colesterol en sangre (3,3%)	
	Poco Frecuente		Disminución de peso (0,4%)

Los ADR incluidos como términos preferidos se basan en la versión 20.0 de MedDRA.
Fecha límite de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 19 de febrero de 2018


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Font: 10 pt

Formatted: Left

En ALTA II, el 2,9% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado de EPI/neumonitis al inicio del tratamiento (en 8 días), con reacciones adversas pulmonares de grado 3-4 en el 2,9% de los pacientes. No hubo reacciones adversas pulmonares fatales. Además, el 0,7% de los pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento.

En ALTA, las reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluyendo EPI / neumonitis, neumonía y disnea, al principio del tratamiento (dentro de los 9 días, inicio de la mediana: 2 días) se experimentaron en el 6,4% de los pacientes; El 2,7% de los pacientes tuvieron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía fatal. Después de las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, el tratamiento con brigatinib se interrumpió y posteriormente se reinició o se redujo la dosis. Las reacciones pulmonares adversas tempranas también se produjeron en un ensayo de escalada de dosis (N = 137) (Ensayo101) incluidos tres casos mortales (hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y neumonía). Además, el 2,3% de los pacientes experimentaron neumonitis posteriormente durante el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3 (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Población de edad avanzada

En el ensayo ALTA, el 13,5 % de los pacientes \geq 65 años de edad experimentaron una reacción adversa pulmonar temprana en comparación con el 4,2 % de los pacientes menores de 65 años de edad.

Hipertensión

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de hipertensión en el 28 % de los pacientes tratados con brigatinib con la pauta posológica de 180 mg y un 10 % sufrió una hipertensión de grado 3. Se produjo una reducción de dosis debida a la hipertensión sufrida en un 0,9 % en la pauta posológica de 180 mg. La tensión arterial sistólica media y la diastólica media aumentaron en todos los pacientes con el tiempo (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Se reportó hipertensión en el 25% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg, y el 10% presentaba hipertensión grado 3. La reducción de la dosis para la hipertensión ocurrió en el 1,1% de los pacientes en el régimen de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Bradycardia

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de bradicardia en el 4,5 % de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Se notificaron casos de frecuencia cardíaca inferior a 50 pulsaciones por minuto (p.p.m.) en el 8,2 % de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg. Se reportó bradicardia en el 6,6% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. Se reportaron frecuencias cardíacas de menos de 50 latidos por minuto (lpm) en el 7,7% de los pacientes en el régimen de 180 mg. (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Alteraciones Visuales

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de reacciones adversas por alteraciones visuales en el 18 % de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. De éstos, se notificaron tres reacciones adversas de grado 3 (2,7 %), en las que se incluyen edema macular y cataratas. La dosis se redujo por trastornos visuales en dos pacientes (1,8 %) tratados con la pauta posológica de 180 mg. Se reportaron reacciones adversas de alteración visual en el 14% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. De estos, se reportaron tres reacciones adversas de grado 3 (1,1%) que incluyen edema macular (1) y catarata (2). La reducción de la dosis para la alteración visual ocurrió en dos pacientes (0,7%) en el régimen de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Spanish (Mexico)

Formatted: No widow/orphan control, Pattern: Clear (White)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Spanish (Mexico)

Formatted: Spanish (Argentina)

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N: 16071
Takeda Pharma S.A.

Neuropatía Periférica

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de reacciones adversas por neuropatías periféricas en el 27,3 % de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg. El 30 % de los pacientes se recuperaron de todas las reacciones adversas de neuropatías periféricas. La mediana de duración de las reacciones adversas de neuropatías periféricas fue de 4,5 meses y la duración máxima fue de 28,7 meses.

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Elevación De Creatina-Fosfoquinasa (CPK)

En el ensayo ALTA, se notificó elevación de CPK en el 50 % de los pacientes tratados con brigatinib con la pauta posológica de 180 mg. La incidencia de grado 3-4 en la elevación de CPK fue del 13,6 %. La mediana de tiempo de inicio de la elevación de CPK fue de 27 días. La dosis se redujo por elevación de CPK en el 6,4 % de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg. En ALTA-1L y en ALTA, se reportaron elevaciones de la creatina-fosfoquinasa (CPK) en el 63% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. La incidencia de elevaciones de grado 3 a 4 de CPK fue 13,8%. El tiempo medio para el inicio de las elevaciones de CPK fue de 27 días. La reducción de la dosis para la elevación de CPK se produjo en el 7,7% de los pacientes con el régimen de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Elevaciones de Enzimas Pancreáticas

En el ensayo ALTA, se notificó elevaciones de amilasa y lipasa en el 43 % y el 50 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Para elevaciones de grado 3 y 4, la incidencia de amilasa y lipasa fue del 8,2 % y del 10 %, respectivamente. La mediana del tiempo de inicio de elevación de amilasa y lipasa fue de 17 días y 29 días, respectivamente. La dosis se redujo por elevación de lipasa y amilasa en el 1,8 % y el 0,9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg. Se reportaron elevaciones de amilasa y lipasa en 44% y 49% de los pacientes tratados con brigatinib, respectivamente, en el régimen de 180 mg. Para las elevaciones a Grados 3-4, las incidencias de amilasa y lipasa fueron 7,3% y 13%, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de las elevaciones de amilasa y de lipasa fue de 15 días y 28 días, respectivamente. La reducción de la dosis por la elevación de la lipasa y la amilasa ocurrió en 3,6% y 2,2% de los pacientes, respectivamente, en el régimen de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Enzimas Hepáticas Elevadas

En el ensayo ALTA, se notificó elevación de ALT y AST en el 46 % y el 65 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Para elevaciones de grado 3 y 4, la incidencia de ALT y AST fue del 5,5 % y del 3,6 %, respectivamente. No se produjeron reducciones de dosis por elevación de ALT o AST.

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Hiperglucemia

En el ensayo ALTA, el 69 % de los pacientes experimentaron hiperglucemia. El 7,3 % de los pacientes sufrió hiperglucemia de grado 3. No se produjeron reducciones de dosis por hiperglucemia. El 55% de los pacientes experimentaron hiperglucemia. La hiperglucemia de grado 3 ocurrió en 6,6% de los pacientes (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso). Ningún paciente tuvo reducciones de la dosis debido a la hiperglucemia.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con brigatinib. En caso de sobredosis, controlar al paciente para detectar reacciones adversas (ver Sección Reacciones Adversas) y brindar la atención de apoyo adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Abuso Y Dependencia De Drogas

Brigatinib no tiene potencial conocido de abuso o dependencia.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Electrofisiología Cardíaca

~~El potencial de prolongación del intervalo QT de brigatinib se evaluó en 123 pacientes después de una dosis diaria de brigatinib de 30 mg a 240 mg. Brigatinib no prolongó el intervalo QT hasta un punto clínicamente relevante.~~

Mecanismo De Acción

Brigatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa dirigida a ALK, el oncogén C-ROS 1 ROS1 (ROS1) y al receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). Entre estos, brigatinib es más activo contra ALK. Brigatinib inhibió la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de la proteína de señalización de reacción en cadena STAT3 en ensayos in-vitro e in-vivo.

Brigatinib inhibió la proliferación in-vitro de líneas celulares que expresan las proteínas de fusión EML4-ALK y NPM-ALK y demostró una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento del xenoinjerto de CPCNP positivo a EML4-ALK en ratones.

A las concentraciones (≤ 500 nM) que se alcanzan clínicamente, brigatinib inhibió la viabilidad in-vitro de células que expresan EML4-ALK y 17 formas mutantes asociadas con resistencia a inhibidores de ALK, incluido el erizotinib. No se observaron mutaciones de ALK asociadas con resistencia al brigatinib. Brigatinib demostró actividad in-vivo y clínica contra múltiples formas mutantes de EML4-ALK, incluyendo mutantes G1202R y L1196M identificados en tumores de CPCNP en pacientes que han progresado a erizotinib. Brigatinib inhibe la proliferación in vitro de líneas celulares que expresan EML4-ALK y de proteínas de fusión NPM-ALK, y demostró inhibición dosis-dependiente de CPCNP-positivo en EML-4ALK en el crecimiento de xenoinjertos en ratones. Brigatinib inhibe la viabilidad in vivo e in vitro de células que expresan mutaciones de EML4-ALK asociadas con la resistencia a los inhibidores de ALK, incluidos G1202R y L1196M.

Electrofisiología Cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QT de brigatinib se evaluó en 123 pacientes después de una dosis diaria de brigatinib de 30 mg a 240 mg. Brigatinib no prolongó el intervalo QT hasta un punto clínicamente relevante.

En el ensayo 101, se evaluó la prolongación potencial del intervalo QT con brigatinib en 123 pacientes con malignencias avanzadas después de una dosis diaria de brigatinib de entre 30 mg a 240 mg. El cambio máximo del QTcF (intervalo QT corregido mediante el método Fridericia) medio desde el estado inicial fue inferior a 10 ms. Un análisis del intervalo QT de exposición indicó que no

Formatted: Font: Not Bold

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Not Italic, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Not Italic, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Not Italic, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

había prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración.

La administración de brigatinib dió como resultado actividad antitumoral y supervivencia prolongada en ratones con una línea celular tumoral dirigida por ALK implantada intracranalmente.

Estudios Clínicos

CPCNP avanzado ALK – positivo que no han recibido previamente terapia dirigida a ALK (ALTA 1L, Estudio 301)

La seguridad y la eficacia de brigatinib se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto (ALTA 1L) en 275 pacientes adultos con CPCNP avanzado ALK – positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los criterios de elegibilidad permitieron la inscripción de pacientes con un reordenamiento de ALK documentado basado en un estándar local de atención y un Estado de Rendimiento ECOG de 0-2. A los pacientes se les permitió tener hasta 1 régimen previo de terapia sistémica contra el cáncer en el contexto localmente avanzado o metastásico. Los pacientes neurológicamente estables con metástasis del sistema nervioso central (SNC) tratadas o no tratadas, incluidas las metástasis leptomeningeas, fueron elegibles. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar, neumonitis relacionada con fármacos o neumonitis por radiación.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir brigatinib 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (n = 137) o erizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día (n = 138). La mediana de duración del seguimiento fue de 11 meses (rango: 0-20) para el brazo de brigatinib y 9,3 meses (rango: 0-20,9) para el brazo de erizotinib, respectivamente. La aleatorización se estratificó por metástasis cerebrales (presente, ausente) y uso de quimioterapia previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica (sí, no):

La medida de resultado principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS) según los Criterios de evaluación de Respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) según lo evaluado por un Comité de revisión independiente cegado (BIRC). Las medidas de resultado adicionales evaluadas por el BIRC incluyen la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DOR), el tiempo de respuesta, la tasa de control de la enfermedad (DCR), la ORR intracranial, la PFS intracranial y la DOR intracranial. Los resultados evaluados por el investigador incluyen PFS y supervivencia general.


Los datos demográficos basales y las características de la enfermedad en ALTA 1L (Tabla 4) fueron de edad mediana 59 años (rango 27 a 89; 32% 65 y más), 59% blancos y 39% asiáticos, 55% mujeres, 43% ECOG PS 0 y 53% ECOG PS 1, 96% nunca fumaron o son exfumadores, 93% Estadio IV, 96% de adenocarcinoma y 27% de quimioterapia previa. Los sitios de metástasis extra-torácicas incluyen el cerebro (29% de los pacientes, de los cuales el 46% habían recibido radiación previa al cerebro), los huesos (31% de los pacientes) y el hígado (20% de los pacientes).

El estudio ALTA 1L demostró una mejora significativa en la PFS evaluada por BIRC (IR = 0,49, valor de p = 0,0007). Los resultados de la PFS evaluados por el investigador [IR (1e del 95%) = 0,45 (0,30-0,68), valor de p de rango logarítmico = 0,0001] fueron similares a los evaluados por BIRC. Los resultados de eficacia del análisis ALTA 1L se resumen en la Tabla 5 y la Figura 1.

Tabla 4: Datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes ALK positivos tratados con Brigatinib y Crizotinib en ALTA 1L

Características	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)	Total (N=275)
Sexo, n (%)			
Hombre	68 (49,6)	57 (41,3)	125 (45,5)

Formatted: Left


 Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M N: 16071
 Takeda Pharma S.A.

Mujer	69 (50,4)	81 (58,7)	150 (54,5)
Edad (años)			
Mediana (rango)	58 (27-86)	60 (29-89)	59 (27-89)
Raza, n (%)			
Blanca	76 (55,5)	86 (62,3)	162 (58,9)
Asiática	59 (43,1)	49 (35,5)	108 (39,3)
Otra	2 (1,5)	3 (2,2)	5 (1,8)
Estado de rendimiento ECOG, n (%)			
0	58 (42,3)	60 (43,5)	118 (42,9)
1	73 (53,3)	72 (52,2)	145 (52,7)
2	6 (4,4)	6 (4,3)	12 (4,4)
Historial de Tabaquismo, n (%)			
No	84 (61,3)	75 (54,3)	159 (57,8)
Sí	53 (38,7)	63 (45,7)	116 (42,2)
Histología, n (%)			
Adenocarcinoma	126 (92,0)	137 (99,3)	263 (95,6)
Escamoso	4 (2,9)	0	4 (1,5)
Células grandes	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Carcinoma adenoescamoso	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (1,5)
Otro	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Metástasis cerebrales en la línea de base *, n (%)			
Presente	40 (29,2)	41 (29,7)	81 (29,5)
Pacientes con radioterapia previa al cerebro, n (%)			
Sí	18 (13,1)	19 (13,8)	37 (13,5)
Quimioterapia previa en entorno localmente avanzado o metastásico, n (%)			
Sí	36 (26,3)	37 (26,8)	73 (26,5)

* Según evaluado por el investigador

Tabla 5: Resultados de eficacia en ALTA IL (Población ITT)

Parámetros de eficacia	Brigatinib N=137	Crizotinib N=138
Mediana de duración del seguimiento, (meses)	11 (rango: 0-20)	9,3 (rango: 0-20,9)
PFS (BIRC)		
Número de pacientes con eventos, n (%)	36 (26,3%)	63 (45,7%)
Enfermedad progresiva, n (%)	30 (21,9%)	57 (41,3%)
Muerte, n (%)	6 (4,4%)	6 (4,3%)
Mediana (en meses) (IC del 95%)	NE (NE, NE)	9,8 (9,0, 12,9)
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,49 (0,33, 0,74)	
Valor de p de rango logarítmico	0,0007	
PFS a 6 meses	80,8%	67,3%
PFS a 12 meses	66,5%	42,6%
PFS (Investigador)		
Número de pacientes con eventos, n (%)	36 (26,3%)	67 (48,6%)
Enfermedad progresiva, n (%)	29 (21,2%)	63 (45,7%)
Muerte, n (%)	7 (5,1%)	4 (2,9%)

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

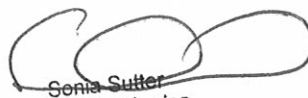
Mediana (en meses) (95% CI)	NE (NE, NE)	9,2 (7,4, 12,9)
Índice de riesgo (95% CI)	0,45 (0,3, 0,68)	
Valor de p de rango logarítmico	0,0001	
PFS a 12 meses	68,5%	40,3%
Tasa de respuesta objetiva (BIRC)		
Respondedores, n (%) (IC del 95%)	104 (75,9%) (67,9-82,8)	101 (73,2%) (65,0-80,4)
Valor de p*	0,65	
Respuesta completa, %	6,6%	8%
Respuesta parcial, %	69,3%	65,2%
Duración de la respuesta (BIRC)		
Respondedores n (%)	104 (75,9%)	110 (73,2%)
Mediana (meses) (95% CI)	NE (NE, NE)	9,3 (7,6, NE)
Duración de la respuesta a los 6 meses,	77,6%	69,8%
Duración de la respuesta a los 12 meses,	74,5%	40,6%
Supervivencia general		
Número de Eventos, n (%)	17 (12,4)	17 (12,3)
Mediana (en meses) (IC del 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,98 (0,50, 1,93)	
Valor de p de rango logarítmico	0,94	

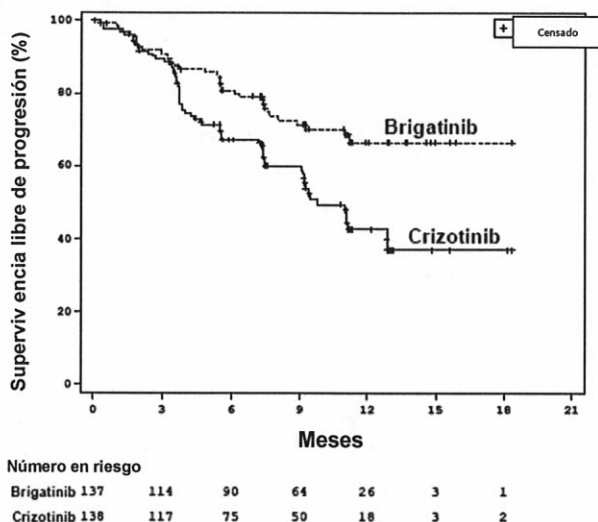
BIRC= Comité de Revisión Independiente Cegado; NE= no estimable; IC= intervalo de confianza

*Estratificado por la presencia de metástasis en SNCi en la línea de base y quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica para la prueba de log-rank y la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, respectivamente

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BIRC en ALTA II

Formatted: Left


 Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M N° 16071
 Takeda Pharma S.A.




En la fecha de corte de datos, los datos de supervivencia general no estaban maduros. La evaluación de BIRC sobre la eficacia intracranial según RECIST v1.1 en pacientes con cualquier metástasis cerebral y pacientes con metástasis cerebrales medibles (≥ 10 mm en el diámetro más largo) a la línea de base se resumen en la Tabla 6 y en la Figura 2. El tiempo hasta la progresión del SNC de causa específica según evaluado por BIRC también fue significativamente mejorado; hubo una menor incidencia de progresión en el SNC como primer sitio de la progresión de enfermedad, sola o con progresión sistémica concurrente, en el brazo de brigatinib (9%) según se comparó con el brazo de crizotinib (19%).

Tabla 6: Eficacia intracranial evaluada por BIRC en pacientes en ALTA II

Parámetros de eficacia	Pacientes con metástasis cerebrales medibles en la línea de base	
	Brigatinib N=18	Crizotinib N=21
Fasa de respuesta objetiva intracranial		
Respondedores, n (%) (IC del 95%)	15 (83,3%) (58,6, 96,4)	7 (33,3%) (14,6, 57)
Valor de p*	0,0023	
Respuesta completa, %	11,1%	0
Respuesta parcial, %	72,2%	33,3%
Duración de la respuesta intracranial[†]		
Respondedores, n (%)	15 (83,3%)	7 (33,3%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (4,5, NE)	9,2 (3,9, 9,2)
Duración de la respuesta intracranial a los 6 meses,	72,9%	66,7%

Formatted: Left


 Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M N° 16071
 Takeda Pharma S.A.

Duración de la respuesta intracraneal a los 12 meses;	60,8%	NE
	Pacientes con cualquier metástasis cerebral en la línea de base	
	Brigatinib N=43	Crizotinib N=47
Fasa de respuesta objetiva intracraneal		
Respondedores, n (%) (IC del 95%)	34 (79,1%) (64,0, 90,0)	11 (23,4%) (12,3, 38)
Valor de p ^a	<0,0001	
Respuesta completa, %	44,2%	8,5%
Respuesta parcial, %	34,9%	14,9%
Duración de la respuesta intracraneal^b		
Respondedores, n (%)	34 (79,1%)	11 (23,4%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (7,4, NE)	9,2 (3,9, 9,2)
Duración de la respuesta intracraneal a los 6 meses;	81,8%	70,7%
Duración de la respuesta intracraneal a los 12 meses;	70,9%	NE
PFS intracraneal^c		
Número de pacientes con eventos, n (%)	11 (25,6%)	28 (59,6%)
Enfermedad progresiva, n (%)	11 (25,6%)	26 (55,3%)
Muerte, n (%)	0	2 (4,3%)
Mediana (en meses) (IC del 95%)	NE (11,0, NE)	5,6 (4,1, 9,2)
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,27 (0,13, 0,54)	
Valor de p de rango logarítmico	<0,0001	
PFS intracraneal a los 12 meses	66,7%	20,8%

IC= intervalo de confianza; NE= no estimable

^a Desde una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por la presencia de quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica al ingreso al estudio

^b medido desde la fecha de la primera respuesta intracraneal hasta la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones, lesión diana intracraneal: crecimiento del diámetro $\geq 20\%$ a partir del nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneales no dianas) o muerte

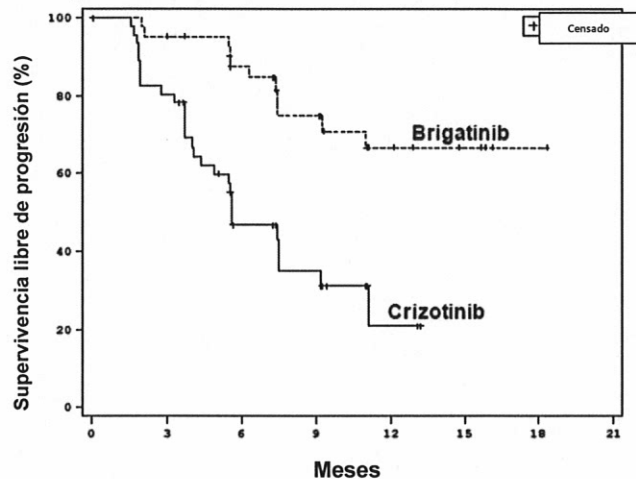
^c medido desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones, crecimiento del diámetro de la lesión intracraneal diana $\geq 20\%$ desde el nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneales no dianas) o muerte.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión intracraneal en pacientes

Formatted: Left

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

con cualquier metástasis cerebral en la línea de base por BIRC en ALTA-1L



Número en riesgo	
Brigatinib 43	39 32 22 9 5 1
Crizotinib 47	37 16 9 2

Los síntomas informados por los pacientes, el funcionamiento y la calidad de vida global (QOL) se recopilaron utilizando el EORTC QLQ-C30; 131 pacientes en el brazo de brigatinib y el brazo de crizotinib, respectivamente, completaron el EORTC QLQ-C30. Los pacientes que recibieron brigatinib mostraron mejoras significativamente mayores ($p < 0,05$) con respecto a la línea de base en comparación con crizotinib en la calidad de vida global, la mayoría de las subescalas funcionales de EORTC QLQ-C30, que incluyen el funcionamiento físico, el funcionamiento emocional y el funcionamiento cognitivo, y las subescalas de síntomas fatiga, náuseas/vómitos, pérdida de apetito, y estreñimiento.

ALTA (Estudio 201)

La seguridad y eficacia de brigatinib se evaluó en un ensayo aleatorizado (1:1), de etiqueta abierta, multicéntrico (ALTA) en 222 pacientes adultos con CPCNP ALK localmente avanzado o metastásico que habían progresado con crizotinib. Los criterios de elegibilidad permitieron el enrolamiento de pacientes con un rearreglo de ALK documentado con base en una prueba validada de ALK, estado de desempeño ECOG de 0-2, quimioterapia previa y metástasis del sistema nervioso central (SNC) siempre que fueran neurológicamente estables y no requirieran un aumento en la dosis de corticosteroides. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis relacionada con el medicamento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1 para recibir brigatinib 90 mg una vez al día (régimen de 90 mg, n=112) o 180 mg una vez al día con una dosis previa de 90 mg una vez al día durante 7 días (régimen de 180 mg, n = 110). La duración media de seguimiento fue de 22,9 meses (rango: 0,1 – 39,2). La aleatorización se estratificó por medio de metástasis cerebrales (presentes, ausentes) y la mejor respuesta previa al tratamiento con crizotinib (respuesta completa o parcial, cualquier otra respuesta/desconocida).

La principal medida de resultado fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) de acuerdo con los

Formatted: Left

Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M N° 16071
 Takeda Pharma S.A.

critérios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluada por el investigador. Las medidas de resultado adicionales incluyeron una ORR confirmada evaluada por un Comité de Revisión Independiente (IRC); tiempo para responder; supervivencia libre de progresión (PFS); duración de la respuesta (DOR); supervivencia promedio; calidad de vida (QOL); y ORR intracraneal, DOR intracraneal y PFS intracraneal según lo evaluado por un IRC. El análisis de los resultados medidos del estudio en ambos grupos reportó la dosis recomendada.

Las características de la enfermedad y los datos demográficos basales del ensayo ALTA fueron la mediana de edad de 54 años (intervalo de 18 hasta 82 años, con un 23 % de 65 años y mayores), 67 % caucásicos y 31 % asiáticos, 57 % mujeres, 36 % con ECOG 0 y 57 % con ECOG 1, 7 % con ECOG 2, el 60 % no había fumado nunca, 35 % exfumadores, 5 % fumadores actuales, 98 % estadio IV, 97 % adenocarcinoma y 74 % con quimioterapia previa. Las localizaciones más frecuentes de metástasis extratorácicas incluyeron 69 % de metástasis cerebrales (de los cuales el 62 % había recibido un tratamiento previo de radiación cerebral), 39 % óseo y 26 % hepático. La demografía de referencia y las características de la enfermedad en ALTA (Tabla 7) tenían una mediana de edad de 54 años (rango 18 a 82, 23% 65 y más), 67% blanco y 31% asiático, 57% femenino, 36% ECOG PS 0 y 57% ECOG PS 1, 95% fumadores previos o que nunca lo fueron, 98% Estadio IV, 97% adenocarcinoma, y 74% quimioterapia previa. Los sitios más comunes de metástasis extra torácicas incluyeron 69% cerebral (de las cuales 62% habían recibido radiación previa al cerebro), 40% ósea y 26% hepática. Los resultados de eficacia obtenidos del análisis del ensayo ALTA se resumen en la Tabla 4. La Figura 1 muestra la curva del método Kaplan-Meier relativa a la SLP evaluada por el investigador.

Los resultados de eficacia del análisis ALTA se resumen en la Tabla 8 y las curvas de Kaplan-Meier (KM) para la PFS sistémica evaluada por el investigador y evaluada por IRC se muestran en la Figura 3 y la Figura 4, respectivamente.

Tabla 74: Resultados de Eficacia del Ensayo ALTA (Población del ITT) Características Demográficas Y De La Enfermedad De Pacientes ALK+ Tratados Con Brigatinib En ALTA

Características	90-mg- <i>qd</i> [‡] (n=112)	90-MG ⇒ 180-MG- QD (N=110)	Total (n=222)
Sexo, n (%)			
Masculino	50 (44,6)	46 (41,8)	96 (43,2)
Femenino	62 (55,4)	64 (58,2)	126 (56,8)
Edad (años)			
Promedio (rango)	51 (18-82)	57 (20-81)	54 (18-82)
Raza, n (%)			
Blanca	72 (64,3)	76 (69,1)	148 (66,7)
Asiática	39 (34,8)	30 (27,3)	69 (31,1)
Otra	1 (0,9)	4 (3,6)	5 (2,3)
Estado de desempeño ECOG, n (%)			
0	34 (30,4)	45 (40,9)	79 (35,6)
1	71 (63,4)	56 (50,9)	127 (57,2)
2	7 (6,3)	9 (8,2)	16 (7,2)
Antecedentes de Fumador, n (%)			
No	71 (63,4)	63 (57,3)	134 (60,4)

Formatted: Widow/Orphan control, Pattern: Clear

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Si	40 (35,8)	47 (42,7)	87 (39,2)
Desconocido	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Histología, n (%)			
Adenocarcinoma	107 (95,5)	108 (98,2)	215 (96,8)
Escamoso	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,4)
Células Grandes	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Adenoescamosas	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Mucopidermoide	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Metástasis cerebral basal, n (%)			
Presente	80 (71,4)	74 (67,3)	154 (69,4)
Previo quimioterapia, n (%)			
Si	83 (74,1)	81 (73,6)	164 (73,9)
Mejor respuesta previa a erizotinib, n (%)			
PR o CR	71 (63,4)	73 (66,4)	144 (64,9)
Otra respuesta o no identificada	41 (36,6)	37 (33,6)	78 (35,1)

*Qd= bajo prescripción

Tabla 8: Resultados De Eficacia En ALTA (Población ITT)

Parámetros de Eficacia	Evaluación del Investigador		Evaluación del ICR	
	Régimen 90 mg* n=112	Regimen 180 mg† n=110	Régimen 90 mg* n=112	Regimen 180 mg† n=110
Índice de Respuesta Objetiva				
%	45,56 %	56,4 %	510,9 %	56,4 %
CI ‡	(35,4-57,5)	(45,2-67)	(41,3-610,5)	(47,6-665,8)
Tiempo de Respuesta§				
Promedio (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
Duración de la Respuesta				
Promedio (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
CI 95%	(9,2 - 17,7)	(10,2 - 19,3)	(7,4 - 24,9)	(12,8 - 21,8)
Supervivencia Libre de Progresión				
Promedio (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
CI 95 %	(7,4 - 11,1)	(11,1 - 21)	(7,4 - 12,8)	(11,6 - 21,4)
Supervivencia Total				
Promedio (meses)	29,5	34,1	NA	NA
CI 95 %	(18,2 - NE)	(27,7 - NE)	NA	NA
Probabilidad de Supervivencia de 12 meses (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

CI = Intervalo de confianza; NE = No estimable; NA = No aplicable

* Régimen de 90 mg diarios

† 180 mg una vez al día con una dosis previa de 90 mg una vez al día durante 7 días

‡ Intervalo de confianza para investigadores ORR evaluados es 97.5% y para IRC ORR evaluado es 95%

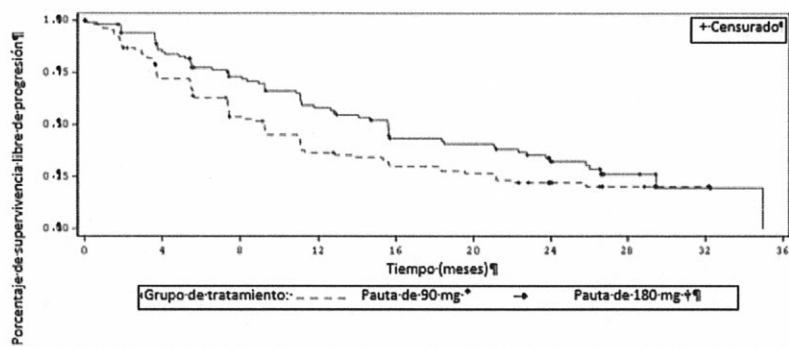
Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

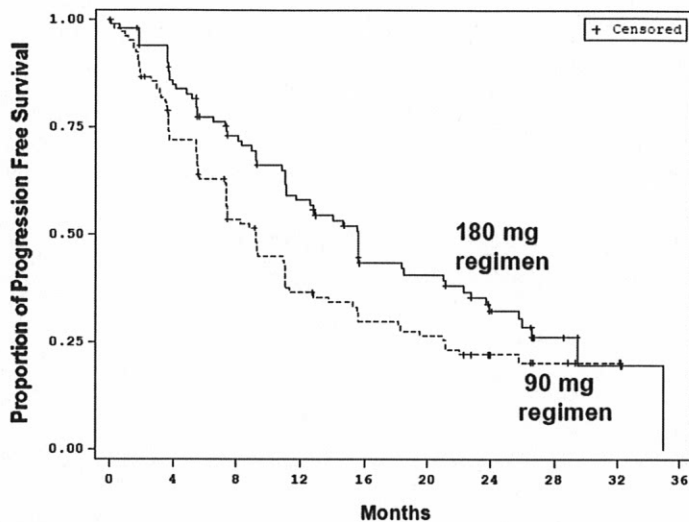
§ Respondedores confirmados

Figura 13: Supervivencia Libre De Progresión Sistémica Evaluada Por El Investigador: Población ITT Para el Grupo De Tratamiento (ALTA)



Formatted: Left

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.



Number at Risk											
A (90 MG)	112	72	51	34	27	24	13	8	3	0	
B (180 MG)	110	82	64	50	33	31	18	6	3	0	

Abreviaturas: ITT = Intención de tratar

Nota: Supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo del inicio del tratamiento hasta la fecha en la que el avance de la enfermedad fue evidente por primera vez o la muerte, lo que se presente primero.

*90 mg una vez por día

†180 mg una vez por día con un periodo de inicio de 7 días de 90 mg una vez por día

Las evaluaciones de IRC de ORR intracraneal y la duración de la respuesta intracraneal en pacientes de ALTA con metástasis cerebrales mensurables (≥ 10 mm en diámetro más largo) en los valores de referencia se resumen en la Tabla 95.

Tabla 5: Eficacia intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio en el ensayo ALTA

Formatted: Font: Times New Roman, 9 pt

Formatted: Indent: Left: 0.31"

Formatted: Spanish (Argentina)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, 9 pt, Spanish (Mexico)

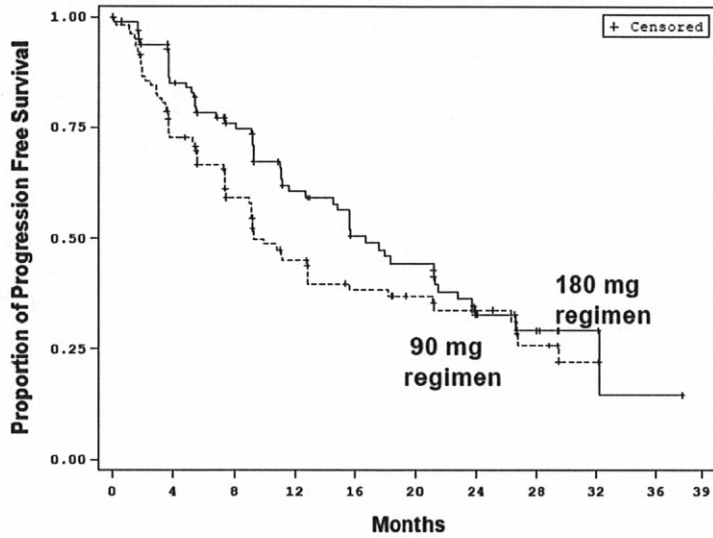
Formatted: Font: Times New Roman, 9 pt

Formatted: Font: Bold

Formatted: Left


 Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M.N: 16071
 Takeda Pharma S.A.

Figura 4: Supervivencia Libre De Progresión Sistémica Evaluada Por IRC: Población ITT Por Medio Del Grupo De Tratamiento (ALTA)



Number at Risk		Months										
		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	39
A (90 MG)	112	73	52	37	28	24	14	9	4	0		
B (180 MG)	110	78	61	45	33	29	12	6	3	1		

Abreviaturas: ITT=Intención de tratar; IRC=Comité de revisión independiente
 Nota: Supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo del inicio del tratamiento hasta la fecha en la que el avance de la enfermedad fue evidente por primera vez o la muerte, lo que se presente primero.

En ALTA, 201 pacientes tuvieron al menos una evaluación post-basal evaluable de los 222 pacientes. Los gráficos de cascadas que muestran la disminución máxima desde el inicio en la suma de los diámetros tumorales más grandes muestran que la mayoría de los pacientes tratados con brigatinib redujeron la carga tumoral en los regímenes de 90 mg y 180 mg en ALTA (Figura 5 y Figura 6):

Formatted: Left


 Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M N° 16071
 Takeda Pharma S.A.

Figura 5: Gráfico de cascada del mejor cambio porcentual en las lesiones objetivo a partir de los valores de referencia por paciente con base en la evaluación del investigador (CPCNP positivo para ALK) – régimen de 90 mg

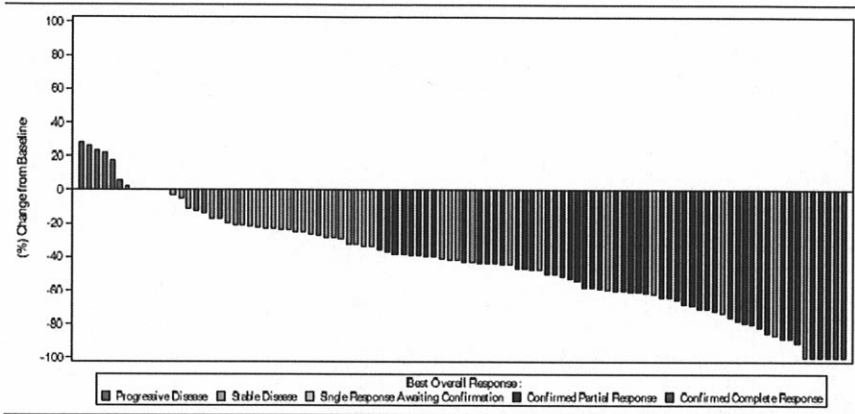
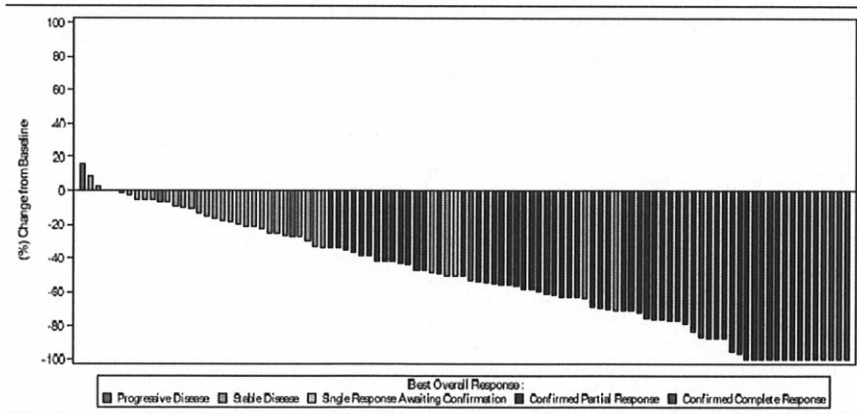


Figure 6: Gráfica de cascada del mejor cambio porcentual en las lesiones objetivo a partir de los valores de referencia por paciente con base en la evaluación del investigador (CPCNP positivo para ALK) – Régimen de 180 mg



De los 222 pacientes enrolados, las muestras de tejido tumoral basal fueron evaluables en 17 pacientes. Se observaron respuestas en pacientes con y sin mutaciones secundarias del dominio ALK quinasa, incluyendo un paciente con una mutación secundaria del dominio ALK quinasa de G1202R. Las evaluaciones de IRC de ORR intra craneal y la duración de la respuesta intra craneal en pacientes de

Formatted: Left

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

ALTA con metástasis cerebrales mensurables (≥ 10 mm en diámetro más largo) en los valores de referencia se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Eficacia Intracranial En Pacientes Con Metástasis Cerebral Mensurable En Los Valores De Referencia En ALTA Parámetro De Eficacia Evaluado Por IRC

Parámetro de eficacia evaluado por IRC	Pacientes con metástasis cerebral mensurable en los valores de referencia	
	90 mg régimen* (N=26)	180 mg régimen† (N=18)
Índice De Respuesta Objetivo Intracranial		
%	50 %	66,7 %
CI 95%	(29,9-70,1)	(41 - 86,7)
Índice De Control De La Enfermedad Intracranial		
%	85,4,6%	83,3%
CI 95%	(65,1 - 95,6)	(59,6 - 96,4)
Duración De Respuesta Intracranial		
Promedio (meses)	9,4	16,6
CI 95 %	(3,7 - 24,9)	(3,7 - NE)
Supervivencia Libre De Progresión		
Promedio (meses)	11,1	18,5
CI 95 %	(5,6 - 23,7)	(4,9 - NE)

CI = Intervalo de confianza; NE = No Estimable

* Régimen de 90 mg una vez al día

† 180 mg una vez al día durante 7-días de anticipación para la dosis de 90 mg una vez al día

‡ Los eventos incluyen progresión de la enfermedad intracranial (nuevas lesiones, crecimiento del diámetro de la lesión intracranial objetivo $\geq 20\%$ desde el nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraniales no-objetivo) o la muerte.

Los pacientes con metástasis cerebral al inicio presentaban una tasa de control de la enfermedad intracranial del 77,8 % (IC del 95 %, 67,2-86,3) en el grupo de 90 mg (N = 81) y del 85,1 % (IC del 95 %, 75-92,3) en el grupo de 180 mg (N = 74).

En ALTA, los pacientes en general experimentaron cambios positivos con respecto al valor inicial en QOL durante el tratamiento con brigatinib. La QOL media, medida por medio del resumen del estado de salud global/puntuación QOL del Cuestionario de Calidad de Vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), se mantuvo por encima de los valores promedio durante el seguimiento (mediana: 22,9 meses) en ambos grupos de dosis.

Estudio 101

En un estudio independiente de búsqueda de dosis, 25 pacientes con CPCNP ALK positivo que progresaron a crizotinib recibieron Alunbrig con una pauta de 180 mg una vez al día después de un periodo de inicio de siete días con una pauta de 90 mg una vez al día. De éstos, 19 pacientes mostraron una respuesta objetiva evaluada por el investigador (76%; IC del 95 %: 55,91) y una mediana de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta de los 19 respondedores de 26,1 meses (IC del 95 %: 7,9; 26,1). La mediana Kaplan-Meier de la PFS fue de 16,3 meses (IC del 95 %: 9,2, NE) y la probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue del 84,0 % (IC del 95 %: 62,8; 93,7).

En el Estudio 101, 25 pacientes con CPCNP ALK positiva que progresaron con crizotinib se les administró brigatinib, 180 mg una vez al día con una dosis previa de 90 mg una vez al día durante 7 días. De éstos, 19 pacientes tuvieron una respuesta objetiva confirmada evaluada por el investigador (76%; IC del 95%: 55,91) y la PFS mediana de KM fue de 16,3 meses (IC 95%: 9,2, NE) y la probabilidad de supervivencia general a los 12 meses fue de 84,0% (IC 95%: 62,8, 93,7).

Formatted: Left


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de dosis orales únicas de brigatinib de 30 a 240 mg, la mediana del tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) varió de 1 a 4 horas después de la dosis. La media geométrica (CV%) de C_{max} en estado estacionario de brigatinib en dosis de 90 mg y 180 mg una vez al día fue de 552 (65%) y 1452 (60%) ng/ml, respectivamente, y el AUC_{0-24h} correspondiente fue 8165 (57%) y 20276 (56%) h·ng/ml, respectivamente. Después de una dosis única y una dosis repetida de brigatinib, la exposición sistémica fue proporcional a la dosis en el rango de dosis de 60 mg a 240 mg una vez al día. La razón de la acumulación media después de la dosificación repetida fue de 1,9 a 2,4. La C_{max} de Brigatinib se redujo en un 13% sin efecto sobre el AUC en sujetos sanos a los que se administró brigatinib después de una comida rica en grasas en comparación con la C_{max} y el AUC después del ayuno durante la noche. En el estudio 101, después de la administración de una dosis única oral de brigatinib (30-240 mg), la

mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fue de 1-4 horas. Después de la administración de una dosis única y en estado estacionario, la exposición sistémica fue proporcional a la dosis en el rango de dosificación de 60-240 mg una vez al día. Se observó una leve acumulación tras la administración de dosis repetidas (media geométrica del índice de acumulación: de 1,9 a 2,4). La media geométrica de la C_{max} en estado estacionario de brigatinib a la dosis de 90 mg y 180 mg una vez al día fue de 552 y 1.452 ng/ml, respectivamente, y los niveles de AUC_{0-24h} fueron de 8.165 y 20.276 h ng/ml, respectivamente. Brigatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P y BCRP.

En voluntarios sanos, comparado con el ayuno nocturno, una comida con altos contenidos en grasas redujo la C_{max} de brigatinib en un 13 %, sin que esto causara ningún efecto en los niveles de AUC. Brigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Brigatinib se unió en un 91% a proteínas plasmáticas humanas y la unión no resultó dependiente de la concentración. La relación de concentración de sangre con plasma es 0,69. Tras la administración oral de 180 mg de brigatinib una vez al día, el volumen de distribución aparente medio geométrico (V_z/F) en estado estable fue de 153 L, lo que indica una distribución moderada en tejidos.

Metabolismo

Los estudios in-vitro demostraron que el brigatinib se metaboliza principalmente por medio de CYP2C8 y CYP3A4, en menor medida por CYP3A5. Después de la administración oral de una dosis única de 180 mg de [^{14}C]-brigatinib a sujetos sanos, la N-desmetilación y la conjugación de cisteína fueron las dos principales vías de eliminación metabólica. El 48 %, el 27 % y el 9,1 % de la dosis radioactiva se excretó en forma de brigatinib inalterado, N-desmetilbrigatinib (AP26123) y conjugado de cisteína-brigatinib, respectivamente, a través de orina y heces. Brigatinib inalterado (92%) y su metabolito primario, AP26123 (3.5%), fueron los principales componentes radiactivos circulantes. En pacientes, el AUC de estado estacionario de AP26123 fue menor que el 10% de la exposición a brigatinib. El metabolito, AP26123, inhibió ALK con una potencia aproximadamente 3 veces menor que la de brigatinib in-vitro.

Excreción Y Eliminación

Después de la administración oral de 180 mg de brigatinib una vez al día, el promedio geométrico del clearance oral aparente (CL/F) de brigatinib en estado estable fue de 13 L/h y la vida media de eliminación plasmática fue de 25-24 horas.

La principal vía de excreción de brigatinib son las heces. Después de la administración de una única dosis oral de 180 mg de [^{14}C]-brigatinib a seis sujetos masculinos sanos, el 65% de la dosis administrada se

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Subscript

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

recuperó en las heces y el 25% de la dosis administrada se recuperó en la orina. Brigatinib inalterado representó el 41% y el 86% de la radiactividad total en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones Especiales

Función-Insuficiencia Renal Deteriorada

La farmacocinética de brigatinib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73-m}^2$) según los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población. En un estudio farmacocinético, el AUC_{0-INF} no unido fue 9294% más alto en pacientes con insuficiencia renal grave ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73-m}^2$, $N = 86$) en comparación con pacientes con función renal normal ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73-m}^2$, $N = 8$) (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Alteración De La Función-Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de brigatinib se caracterizó en pacientes con función hepática normal ($N=9$), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, $N=6$), insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, $N=6$), o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, $N=6$). La farmacocinética de brigatinib fue similar entre pacientes con función hepática normal y pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). El AUC_{0-INF} no unido fue un 37% más alto en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con pacientes con función hepática normal (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Edad, Raza y Género, Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la edad, el sexo o la raza y el género no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de brigatinib.

Edad, Peso Corporal Y Concentraciones De Albúmina

Los análisis poblacionales de farmacocinética mostraron que el peso corporal, la edad, y la concentración de albúmina no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de brigatinib.

Interacciones Farmacológicas

Medicamentos Que Pueden Aumentar Las Concentraciones Plasmáticas De Brigatinib

Inhibidores de CYP3A

Los estudios in vitro demostraron que brigatinib es un sustrato de CYP3A4/5. La coadministración de dosis múltiples de 200 mg dos veces al día de itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A, con una sola dosis de 90 mg de brigatinib aumentó C_{max} de brigatinib C_{max} en un 21%, AUC_{0-INF} en un 101% (2 veces), y AUC_{0-120} en un 82% (<2 veces), en relación con una dosis de 90 mg de brigatinib administrada sola. El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A con brigatinib, incluyendo, pero no limitado a ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, voriconazol) y nefazodona debería ser evitado. Si el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A no puede evitarse, la dosis de brigatinib debe reducirse en aproximadamente un 50% (es decir, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg). Después de la interrupción de un inhibidor potente de CYP3A, se debe reanudar brigatinib en la dosis tolerada antes iniciar el inhibidor potente de CYP3A. Los inhibidores de CYP3A moderados (por ejemplo, diltiazem y verapamilo) pueden aumentar el AUC de brigatinib en un 40% basado en simulaciones de un modelo farmacocinético con base fisiológica. No se requiere ajuste de dosis para brigatinib en combinación con inhibidores moderados de CYP3A. Los pacientes deben vigilarse estrechamente cuando brigatinib se coadministra con inhibidores moderados de CYP3A. El pomelo o el jugo de pomelo también puede


Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Formatted: Font: Italic

Formatted: Left


Sonia Culler
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

aumentar las concentraciones plasmáticas de brigatinib y debería evitarse su consumo.

Inhibidores de CYP2C8

Los estudios *in vitro* demostraron que brigatinib es un sustrato de CYP2C8. La coadministración de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día de gemfibrozil, un fuerte inhibidor de CYP2C8, con una dosis única de brigatinib de 90 mg disminuyó la C_{max} de brigatinib un 41%, AUC_{0-12h} un 12%, y AUC_{0-120} un 15%, con respecto a una dosis de 90 mg de brigatinib administrada sola. No se requiere ajustar la dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP

Brigatinib es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) *in vitro*. Brigatinib exhibe alta solubilidad y alta permeabilidad. Además, las simulaciones de un modelo farmacocinético con base fisiológica sugirieron que no se espera que la inhibición de P-gp y BCRP produzca un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de brigatinib. No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración concomitante con inhibidores de P-gp y BCRP.

Agentes Que Pueden Disminuir Las Concentraciones Plasmáticas De Brigatinib Inductores de CYP3A

La administración conjunta de dosis de 600 mg diarias de rifampina, un potente inductor de CYP3A, con una dosis única de brigatinib de 180 mg disminuyó la C_{max} de brigatinib un 60%, AUC_{0-12h} un 80% (5 veces) y AUC_{0-120} un 80% (5 veces), en relación con una dosis de brigatinib de 180 mg administrada sola. Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A con brigatinib, que incluyen, pero no se limitan a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutin, fenobarbital y hierba de San Juan. Los inductores moderados de CYP3A pueden disminuir el AUC de brigatinib aproximadamente un 50% según las simulaciones de un modelo farmacocinético de base fisiológica. Debe evitarse el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con brigatinib, que incluyen, pero no se limitan a efavirenz, modafinilo, bosentan, etravirina y nefeilina.

Medicamentos Que Pueden Presentar Concentraciones Plasmáticas Alteradas Por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

Los estudios *in vitro* en hepatocitos han demostrado que brigatinib es un inductor de CYP3A. No se han realizado estudios clínicos de interacción fármaco-fármaco con sustratos sensibles a CYP3A. Brigatinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son metabolizados predominantemente por CYP3A.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo, activación del receptor X de pregnano).

Sustratos Transportadores

Brigatinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K *in vitro*. La administración conjunta de brigatinib con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, colechicina, pravastatina), BCRP (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1 y MATE2K puede aumentar sus concentraciones en plasma.

Datos De Seguridad No Clínicos

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro De La Fertilidad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con brigatinib.

Mutagenicidad



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Brigatinib no resultó mutagénico in-vitro en la mutación bacteriana inversa (Ames) o los ensayos de aberración cromosómica de células de mamíferos, pero aumentó ligeramente el número de micronúcleos en una prueba de micronúcleos de médula ósea de rata. El mecanismo de inducción de micronúcleos fue la segregación cromosómica anormal (aneugenicidad) y no un efecto clastogénico en los cromosomas. Este efecto se observó a aproximadamente cinco veces la exposición humana a la dosis de 180 mg una vez al día.

Deterioro De La Fertilidad

Brigatinib puede afectar la fertilidad masculina. Se observó toxicidad testicular en estudios con animales en dosis repetidas. En ratas, los hallazgos incluyeron menor peso de los testículos, vesículas seminales y próstata, y degeneración testicular tubular; estos efectos no fueron reversibles durante el período de recuperación. En los monos, los hallazgos incluyeron un tamaño reducido de los testículos junto con evidencia microscópica de hipospermatogénesis; estos efectos fueron reversibles durante el período de recuperación. En general, estos efectos sobre los órganos reproductivos masculinos en ratas y monos se produjeron a exposiciones tan bajas como 0.2 veces el AUC en pacientes a una dosis de 180 mg una vez al día. No se observaron efectos adversos aparentes sobre los órganos reproductores femeninos en estudios generales de toxicología en ratas y monos.

Toxicología Animal y/o Farmacología

Los estudios farmacológicos de seguridad realizados con brigatinib identificaron posibles efectos pulmonares (ritmo respiratorio alterado; 1-2 veces la C_{max} humana), efectos cardiovasculares (frecuencia cardíaca y tensión arterial alteradas; 0.5 veces la C_{max} humana) y efectos renales (función renal disminuida; 1-2.5 veces la C_{max} humana), pero no indicaron que se pudieran dar efectos neurofuncionales o una prolongación del intervalo QT.

La evaluación de seguridad no clínica en ratas y monos identificó el riesgo potencial de toxicidad en múltiples órganos como el sistema gastrointestinal, médula ósea, ojos, testículos, hígado, riñón, hueso, y corazón. Estos efectos fueron generalmente reversibles durante el período de recuperación sin dosis; sin embargo, los efectos en los ojos y los testículos fueron excepciones notables debido a la falta de recuperación.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en el que a ratas gestantes se les administraron dosis diarias de brigatinib durante la organogénesis, se observaron anomalías óseas relacionadas con la dosis en dosis tan bajas como aproximadamente 0.7 veces la exposición humana de la AUC a la dosis de 180 mg una vez al día. Los hallazgos incluyeron la letalidad embrionaria, el crecimiento fetal reducido y las variaciones óseas.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en el que se administró a ratas gestantes dosis diarias de brigatinib durante la organogénesis, se observaron anomalías viscerales y esqueléticas relacionadas con dosis (testificación incompleta, testículos pequeños) y viscerales a dosis tan bajas como 12.5 mg/kg/día (aproximadamente 0.7 veces la exposición humana AUC a 180 mg una vez al día). Las malformaciones observadas a 25 mg/kg/día (aproximadamente 1.26 veces el AUC humano a 180 mg una vez al día) incluyeron anasarca (edema subcutáneo generalizado), anofalnia (ausencia de oído), hiperflexión de extremidades anteriores, extremidades pequeñas, cortas y/o dobladas, múltiples costillas fusionadas, omóplatos doblados, onfalocelo (intestino que protuye en el ombligo) y enterocisis (intestino que protuye por un defecto en la pared abdominal) junto con los hallazgos viscerales de dilatación bilateral moderada de los ventrículos laterales.

Información Farmacéutica

Precauciones Especiales Para El Almacenamiento

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30 °C. Mantener en un lugar seguro



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, 11 pt, Font color: Black, Subscript

Formatted: Font: Times New Roman, 11 pt, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, 11 pt, Font color: Black, Subscript

Formatted: Font: Times New Roman, 11 pt, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, 11 pt, Font color: Black, Subscript

Formatted: Font: Times New Roman, 11 pt, Font color: Black

Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Left

Takeda Pharma S.A.

fuera del alcance y la vista de los niños

Instrucciones De Uso/Manejo

Por favor deseche el medicamento no utilizado o el material de desperdicio en conformidad con los requisitos locales

Presentación

ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 7 y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 21, y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) Tratamiento Inicial se presenta en envases conteniendo 7 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos y 21 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado y acondicionado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido
Procedencia: Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social - Certificado N° XXXXX

LÍNEA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA GRATUITA 0800 444 3322
Fecha de la última revisión:.....

Formatted: English (United States)
Formatted: Font color: Light Blue
Formatted: Font: Times New Roman, Font color: Black, Highlight
Formatted: English (United States)

Formatted: Left



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALUNBRIG®
BRIGATINIB
30 mg – 90 mg – 180 mg Comprimidos Recubiertos
Medicamento Autorizado Bajo Condiciones Especiales

Venta Bajo Receta Archivada
Elaborado en Reino Unido

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a Usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos efectos que Usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para Usted. Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido Del Prospecto

1. Qué es ALUNBRIG® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ALUNBRIG®
3. Cómo usar ALUNBRIG®
4. Posibles Efectos Adversos
5. Conservación de ALUNBRIG®
6. Contenido Del Envase E Información Adicional

1. Qué es ALUNBRIG® y para qué se utiliza

ALUNBRIG® se usa para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Se usa cuando este cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico). Se utiliza en pacientes cuyo cáncer ha empeorado después de tomar erizotinib o en pacientes que no pueden tomar erizotinib.

ALUNBRIG® solo debe ser usado por personas cuyo cáncer de pulmón es causado por un cambio en un gen llamado quinasa de linfoma anaplásico (ALK). ALUNBRIG® contiene el principio activo brigatinib, un medicamento para el cáncer llamado inhibidor de la quinasa. ALUNBRIG® se utiliza para el tratamiento de un cáncer de pulmón en adultos en estadios avanzados denominado cáncer de pulmón de células no microcítico. Se administra a pacientes cuyo cáncer está relacionado con una forma anormal de un gen de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Antes de comenzar a tomar ALUNBRIG®, debe haberse sometido a una prueba de detección de cáncer para este cambio.

Cómo funciona ALUNBRIG®

Based on EU Package Leaflet

Página 1 de 11

Formatted: No widow/orphan control, Pattern: Clear

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) +Body (Calibri), Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) +Body (Calibri), Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) +Body (Calibri), Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font color: Black

Formatted: Don't adjust right indent when grid is defined, Space After: 0 pt, Line spacing: single, No widow/orphan control, Don't adjust space between Latin and Asian text, Don't adjust space between Asian text and numbers, Pattern: Clear (White)

Formatted: Default

Formatted: Spanish (Spain)

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

El gen anómalo produce una proteína conocida como quinasa que estimula el crecimiento de células cancerosas. ALUNBRIG® bloquea la acción de esta proteína y de este modo, enlentece el crecimiento y la propagación del cáncer.

ALUNBRIG® puede retardar o detener el crecimiento del cáncer de pulmón si el cáncer es causado por un cambio en un gen llamado quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Al hacerlo, ALUNBRIG® puede disminuir el crecimiento y la propagación del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ALUNBRIG®

No use ALUNBRIG® si:

- Es alérgico al brigatinib o a cualquiera de los demás componentes de ALUNBRIG®


Advertencias y Precauciones

Para ayudar a evitar los efectos secundarios y asegurar un uso adecuado, hable con su médico antes de tomar o durante el tratamiento con ALUNBRIG®. Hable sobre las afecciones o problemas de salud que pueda tener, incluso si:

- Tiene problemas con sus pulmones o dificultad para respirar. Los problemas pulmonares, algunos graves, son más frecuentes en los primeros 7 días de tratamiento. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su médico si aparecen nuevos síntomas o estos empeoran, entre otros, molestias respiratorias, falta de aire, dolores en el pecho, tos y fiebre.
- Tiene problemas con su corazón, incluyendo un ritmo cardíaco lento (bradicardia)
- Tiene problemas con la presión arterial alta.
- Está tomando medicamentos para bajar su presión arterial o controlar su ritmo cardíaco
- Tiene problemas con su visión. Informe a su médico de cualquier alteración visual que detecte durante el tratamiento, como ver luces parpadeantes, visión borrosa o si la luz daña sus ojos.
- Tiene problemas con sus músculos, incluyendo dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Informe a su médico de cualquier debilidad, molestia o dolor muscular sin causa aparente.
- Tiene o ha tenido problemas con su páncreas
- Tiene o ha tenido problemas con sus riñones o está en diálisis.
- Tiene o ha tenido problemas con su hígado
- Tiene diabetes o alto nivel de azúcar en la sangre. Si tiene mucha sed u orina con frecuencia, ya que estos pueden ser signos de un alto nivel de azúcar en la sangre.
- Es intolerante a la lactosa, ya que ALUNBRIG® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Es posible que su médico tenga que ajustar su tratamiento o interrumpir el uso de ALUNBRIG® temporal o de forma permanente.

- ~~Tiene o ha tenido problemas con su hígado~~
- ~~Tiene diabetes o alto nivel de azúcar en la sangre~~
- ~~Está embarazada o cree que puede estar embarazada o Usted y su pareja planean un embarazo~~
- ~~Está amamantando o planea amamantar~~
- ~~Es menor de 18 años de edad. Se desconocen los efectos de ALUNBRIG® en personas menores de 18 años.~~
- ~~Es intolerante a la lactosa, ya que ALUNBRIG® contiene lactosa~~


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Formatted: Font: (Default) Times New Roman
Formatted: Normal, Indent: Left: 0.5", No bullets or numbering
Formatted: Normal, No bullets or numbering
Formatted: Font: (Default) Times New Roman
Formatted: Font: (Default) Times New Roman
Formatted: Font: Bold
Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold
Formatted: Font: Bold
Formatted: Left
Formatted: French (France)
Formatted: French (France)
Formatted: French (France)

Niños y Adolescentes

ALUNBRIG® no ha sido estudiado en niños y adolescentes. No se recomienda el tratamiento con ALUNBRIG® en personas menores de 18 años de edad.

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios con ALUNBRIG®:

- Si experimenta síntomas nuevos o que empeoran, como los siguientes: fiebre, dolor de pecho, dificultad para respirar o cambios en el patrón de respiración, tos persistente o hemoptisis (sangre en la expectoración). Estos pueden ser signos de problemas pulmonares graves.
- Si experimenta una disminución de su apetito o pérdida de peso.
- Si tiene mucha sed o gana con frecuencia peso.
- Si tiene un nivel de azúcar en la sangre más alto de lo normal.
- Si experimenta signos y síntomas nuevos o que empeoran de problemas musculares, como dolor muscular, debilidad o dificultad para caminar.

- Si experimenta síntomas nuevos o que empeoran de problemas de la sangre, como anemia o sangrado.
- Si experimenta síntomas nuevos o que empeoran de problemas de la visión, como visión borrosa o cambios en la visión.
- Si experimenta síntomas nuevos o que empeoran de problemas de la audición, como pérdida de audición o cambios en la audición.
- Si experimenta síntomas nuevos o que empeoran de problemas de la piel, como erupción o cambios en la piel.
- Si experimenta síntomas nuevos o que empeoran de problemas de la boca, como dolor de boca o cambios en la boca.

Es posible que su médico necesite cambiar, suspender temporalmente o interrumpir completamente su tratamiento con ALUNBRIG®.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

ALUNBRIG® puede hacerle daño al recién nacido. Debe informar a su médico si está o cree que puede estar embarazada. Pídale consejo a su médico si planea tener un bebé. No se recomienda el uso de ALUNBRIG® durante el embarazo, a menos que el beneficio supere el riesgo para el bebé. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre los riesgos de utilizar ALUNBRIG® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil que están en tratamiento con ALUNBRIG® deben evitar quedarse embarazadas. Es obligatorio el uso de anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento y los 4 meses posteriores a la interrupción del uso de ALUNBRIG®. Pregunte a su médico por los métodos anticonceptivos adecuados para Usted.

Madres Lactantes

No use ALUNBRIG® durante la lactancia y durante al menos 1 semana después de interrumpir el tratamiento.

Se desconoce si brigatinib pasa a la leche materna, pudiendo existir la posibilidad de dañar al bebé.

Control de la Natalidad en Hombres y Mujeres.

Mujer

Durante su tratamiento con ALUNBRIG®, no se quede embarazada. Use un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo durante el tratamiento y durante 4 meses después de dejar de tomar ALUNBRIG®. Las formas hormonales de control de la natalidad, como los anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas), pueden no ser eficaces si se usan

Formatted: Automatically adjust right indent when grid is defined, Adjust space between Latin and Asian text, Adjust space between Asian text and numbers

Formatted: Font: Bold, Not Italic

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) +Body (Calibri), Spanish (Spain)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) +Body (Calibri), Spanish (Spain)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) +Body (Calibri), Spanish (Spain)

Formatted: Spanish (Argentina)

Formatted: Highlight

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

durante el tratamiento con ALUNBRIG®. Hable con su médico para obtener consejos sobre métodos efectivos de control de la natalidad.

Hombres

No engendre un hijo durante su tratamiento con ALUNBRIG® y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Use condones si tiene relaciones sexuales mientras recibe ALUNBRIG® y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

Conducción Y Uso De Maquinarias

No conduzca ni use máquinas o herramientas si se siente cansado o mareado, o si tiene problemas con su visión mientras toma ALUNBRIG®.

Otros Medicamentos y ALUNBRIG®

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta libre, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicamentos alternativos. Los siguientes pueden interactuar con ALUNBRIG®:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol: medicamentos para tratar las infecciones por hongos
- efavirenz, etravirina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, zalcitabina: medicamentos para tratar la infección por VIH
- claritromicina, telitromicina, troleandomicina: medicamentos para tratar infecciones bacterianas
- mibefradil: un medicamento para tratar el ritmo cardíaco irregular y la presión arterial alta
- nefazodona: un medicamento para tratar la depresión
- Hierba de San Juan: un producto herbal que se usa para tratar la depresión. También es conocido como *Hypericum perforatum*.
- carbamazepina: un medicamento para tratar la epilepsia, episodios de euforia / depresión y ciertas afecciones dolorosas
- fenobarbital, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia
- rifabutin, rifampicina: medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- digoxina: un medicamento para tratar la debilidad del corazón
- dabigatrán: un medicamento para inhibir la coagulación de la sangre
- colchicina: un medicamento para tratar los ataques de gota
- pravastatina, rosuvastatina, simvastatina: medicamentos para reducir los niveles de colesterol
- metotrexato: un medicamento para tratar la inflamación severa de las articulaciones, el cáncer y la enfermedad de la piel, la psoriasis
- sulfasalazina: un medicamento para tratar la inflamación severa del intestino y la articulación reumática
- efavirenz, etravirina: medicamentos para tratar la infección por VIH
- modafinilo: un medicamento para tratar la somnolencia excesiva (narcolepsia)
- bosentan: medicamentos para tratar la presión arterial alta
- nafcilina: un medicamento para tratar las infecciones bacterianas
- fentanilo, alfentanilo: un medicamento para tratar el dolor
- quinidina: un medicamento para tratar el ritmo cardíaco irregular
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: medicamentos utilizados después de un trasplante de órganos (supresión del sistema inmune)
- boceprevir, telaprevir: medicamentos para tratar la infección por hepatitis C
- claritromicina, nafcilina, telitromicina, troleandomicina, ciprofloxacina, eritromicina: medicamentos para tratar infecciones bacterianas

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold, Spanish (Spain)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold, Spanish (Spain)

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

- bosentan, mibefradil, diltiazem, verapamil: medicamentos para tratar el ritmo cardíaco irregular y la presión arterial alta
- medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca: antiarrítmicos, antagonistas beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, glucósidos de digital, inhibidores de la colinesterasa, moduladores del receptor de fosfato de la esfingosina-1, agonistas adrenérgicos-alfa2 y bloqueadores
- nefazodona: un medicamento para tratar la depresión
- Hierba de San Juan: un producto herbal que se usa para tratar la depresión. También es conocido como *Hypericum perforatum*.
- alcaloides ergóticos: medicamentos utilizados para tratar los dolores de cabeza punzantes, como las migrañas y los dolores de cabeza en racimo
- fentanilo: un medicamento para tratar el dolor
- modafinil: un medicamento para tratar la somnolencia excesiva
- carbamazepina: un medicamento para tratar la epilepsia, episodios de euforia / depresión y ciertas afecciones dolorosas
- fenobarbital, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia
- pimozida: un medicamento para tratar la esquizofrenia
- quetiapina: un medicamento para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión
- rifabutina, rifampicina: medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- digoxina: un medicamento para tratar la debilidad del corazón
- dabigatrán: un medicamento para inhibir la coagulación de la sangre
- colchicina: un medicamento para tratar los ataques de gota
- cisaprida: un medicamento para tratar la acidez estomacal
- pravastatina, rosuvastatina, simvastatina: medicamentos para reducir los niveles de colesterol
- metotrexato: un medicamento para tratar la inflamación severa de las articulaciones, el cáncer y la enfermedad de la piel, la psoriasis
- sulfasalazina: un medicamento para tratar la inflamación severa del intestino y la articulación reumática
- ciclosporina: un medicamento para tratar la inflamación severa de los intestinos y articulaciones, y la enfermedad de la piel psoriasis
- sirolimus, tacrolimus: medicamentos utilizados después de un trasplante de órganos
- metformina: un medicamento para tratar la diabetes
- estrógeno, progestágeno: anticonceptivos hormonales como la píldora, el parche, el dispositivo intrauterino que contiene hormonas o el anillo vaginal
- zumo de pomelo y pomelo

3. Cómo usar ALUNBRIG®

Siga exactamente las instrucciones de administración de ALUNBRIG® indicadas por su médico.

- ALUNBRIG® se toma por vía oral.
- Tome ALUNBRIG® una vez al día y siempre a la misma hora.
- Trague cada tableta comprimido entera con agua. No triture ni mastique las comprimidos tabletas.
- ALUNBRIG® puede tomarse con o sin alimentos.
- Si vomita después de tomar ALUNBRIG®, no tome una dosis adicional de ALUNBRIG®. Simplemente tome su próxima dosis a la hora habitual.

Dosis Habitual

Tome el comprimido la tableta de 90 mg de ALUNBRIG® una vez al día durante los primeros 7 días de tratamiento. Luego tome la tableta el comprimido de 180 mg una vez al día. No cambie

Based on EU Package Leaflet

Página 5 de 11



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Formatted: Font: (Default) Times New Roman

Formatted: Normal, No bullets or numbering

Formatted: Don't adjust right indent when grid is defined, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5", No widow/orphan control, Don't adjust space between Latin and Asian text, Don't adjust space between Asian text and numbers, Pattern: Clear (White)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Spanish (Spain)

Formatted: Spanish (Argentina)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Normal, Indent: Left: 0.25", No bullets or numbering

Formatted: Font: (Default) Times New Roman

Formatted: Normal, Don't adjust right indent when grid is defined, No bullets or numbering, Don't adjust space between Latin and Asian text, Don't adjust space between Asian text and numbers

Formatted: Font: (Default) Times New Roman

Formatted: Font: (Default) Times New Roman

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

la dosis sin consultar a su médico. Su médico podría reducir la dosis a 30 mg diarios para alcanzar la nueva dosis recomendada.

Para comenzar el tratamiento, su médico le podría prescribir la presentación **ALUNBRIG®** Tratamiento Inicial que contiene:

- 7 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos para los primeros 7 días de tratamiento
- 21 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos para continuar el tratamiento.

Su médico puede reducir su dosis, suspender su tratamiento por un corto tiempo o suspenderlo por completo si no se siente bien.

Toma De ALUNBRIG® Con Alimentos Y Bebidas

Evite el consumo de productos a base de pomelo durante el tratamiento ya que podrían modificar la cantidad de brigatinib en su organismo.

Si toma más ALUNBRIG® del que debe

sobredosis

Si cree que ha tomado demasiado ALUNBRIG®, comuníquese de inmediato con su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar ALUNBRIG®

- Tome su próxima dosis a su horario habitual
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada

Si interrumpe el tratamiento con ALUNBRIG®

- No interrumpa su tratamiento con ALUNBRIG®, sin consultar antes con su médico.
- Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Vómitos

- Si vomita (vomita) después de tomar ALUNBRIG®, no tome una dosis adicional de ALUNBRIG®. Simplemente tome su próxima dosis a la hora habitual.

4. Posibles Efectos Adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos no son todos los efectos secundarios posibles que puede sentir al tomar ALUNBRIG®. Si experimenta efectos secundarios que no se mencionan aquí, comuníquese con su médico.

Si tiene un síntoma o efecto secundario molesto que no aparece en esta lista o que se vuelve lo suficientemente grave como para interferir en sus actividades diarias, hable con su médico.

Muy Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- tensión arterial alta. Consulte con su médico si sufre cefaleas, mareos, visión borrosa, dolor en el pecho o falta de aire / aliento.
- problemas de visión. Consulte con su médico si experimenta cualquier alteración visual, como ver luces parpadeantes, visión borrosa o si la luz molesta a sus ojos. Su médico



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Formatted: Normal, No bullets or numbering

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Not Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Spanish (Spain)

Formatted: Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.29" + Indent at: 0.54"

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Spanish (Spain)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman

Formatted: Normal, No bullets or numbering

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold, Not Italic

Formatted: Font: Bold

Formatted: Normal, Indent: Left: 0.5", No bullets or numbering

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: No widow/orphan control, Pattern: Clear

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: List Paragraph, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5", No widow/orphan control, Pattern: Clear (White)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black, Spanish (Argentina)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black, Spanish (Argentina)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black, Spanish (Spain, Traditional Sort)

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: List Paragraph, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5"

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

- puede interrumpir su tratamiento con ALUNBRIG® y derivarle a un oftalmólogo.
- aumento del nivel de creatinfosfoquinasa en análisis de sangre: puede indicar daño muscular, por ejemplo del corazón. Consulte con su médico si sufre debilidad, molestia o dolor muscular sin causa aparente.
- aumento de los niveles de amilasa o lipasa en análisis de sangre: puede indicar inflamación del páncreas. Consulte con su médico si sufre dolor en la parte superior del abdomen, incluido el dolor abdominal que empeora al comer y que puede extenderse hasta la espalda, pérdida de peso o náuseas.
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en el análisis de sangre (aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa): puede indicar daño en las células hepáticas. Consulte con su médico si sufre dolor en la parte derecha de la zona del estómago, si presenta coloración amarillenta de la piel o de las escleróticas, u orina de color oscuro.
- aumento del azúcar en sangre. Consulte con su médico si siente mucha sed, necesita orinar con más frecuencia de lo normal, tiene mucha hambre, tiene náuseas, o se siente débil, cansado o desorientado.

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación pulmonar. Consulte con su médico si sufre nuevos problemas respiratorios o pulmonares, o si estos han empeorado, incluidos dolor en el pecho, tos y fiebre, sobre todo durante la primera semana del tratamiento con ALUNBRIG®, ya que pueden ser un síntoma de problemas pulmonares grave.
- ritmo cardíaco lento. Consulte a su médico si sufre molestias o dolor en el pecho, cambios en el ritmo cardíaco, mareos, aturdimiento o desvanecimientos. Ver también la Sección 2 Advertencias y Precauciones.

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: List Paragraph, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5"

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Otros posibles efectos adversos:

Consulte a su médico o farmacéutico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos.

Formatted: Font: Bold

Muy Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección pulmonar (neumonía)
- síntomas de resfriado (infección de las vías respiratorias altas)
- reducción del número de glóbulos rojos (anemia)
- reducción del número de glóbulos blancos, llamados neutrófilos y linfocitos en los análisis de sangre
- aumento en el tiempo de coagulación de la sangre medido con la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada
- bajo recuento plaquetario en los análisis de sangre que puede incrementar el riesgo de sufrir hemorragias y hematomas
- mayor nivel de insulina en sangre
- menor nivel de fósforo en sangre
- apetito disminuido
- menor nivel de potasio en sangre
- menor nivel de magnesio en sangre
- menor nivel de sodio en sangre
- mayor nivel de calcio en sangre
- dificultad para dormir (insomnio)
- cefalea
- síntomas como entumecimiento, hormigueo, sensación de pinchazos, debilidad o dolor en las manos o pies (neuropatía periférica)
- mareos
- tos
- falta de aire / aliento
- náuseas
- diarrea

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: List Paragraph, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5"

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

- vómitos
- estreñimiento
- dolor abdominal (vientre)
- boca seca
- inflamación de boca o labios (estomatitis)
- aumento de los niveles de la enzima fosfatasa alcalina en sangre (puede indicar daños o insuficiencia de los órganos)
- erupción
- picor de la piel
- dolor en músculos o articulaciones
- dolor musculoesquelético en el pecho
- aumento de los niveles de creatinina en sangre (puede indicar una disminución de la función renal)
- cansancio
- inflamación de tejidos causada por un exceso de líquidos
- fiebre

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- trastornos de memoria
- cambio en el sentido del gusto
- rítmo cardíaco acelerado (taquicardia)
- actividad eléctrica anormal del corazón (prolongación del intervalo QT del electrocardiograma)
- palpitaciones
- indigestión
- flatulencias
- aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa en sangre (puede indicar degradación tisular)
- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre
- piel seca
- sensibilidad a la luz solar
- dolor en brazos y piernas
- rigidez de músculos y articulaciones
- dolor
- molestias y dolor en el pecho
- pérdida de peso

Poco Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación del páncreas, lo que puede provocar un dolor estomacal agudo y persistente, con o sin náuseas y vómitos (pancreatitis)

Los efectos secundarios de ALUNBRIG® pueden incluir:

- Dolor abdominal, también llamado malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
- Boca seca
- Inflamación de la boca y los labios
- Indigestión (dispepsia)
- Erupción
- Piel seca
- Picazón en la piel (prurito)
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Espasmos musculares
- Dolor de pecho
- Dolor en brazos y piernas

Based on EU Package Leaflet

Página 8 de 11

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Bold, Font color: Black

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Bold, Font color: Black

Formatted: List Paragraph, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5"

Formatted: Font: Bold

Formatted: Font: Bold

Formatted: List Paragraph, Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0.25" + Indent at: 0.5"

Formatted: Font: (Default) Times New Roman, (Asian) Times New Roman, Font color: Black

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

- Fatiga
- Hinchazón causada por exceso de líquido (edema)
- Tos
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Problemas para dormir (insomnio)
- Alteración del gusto (disgeusia)
- Disminución del apetito
- Sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad).
- Fiebre
- Entumecimiento y hormigueo en las manos y los pies (neuropatía periférica)
- Resultados anormales de los análisis de sangre para verificar la función del hígado.

Reacciones Adversas Serias y Recomendación de Manejo			
Síntoma / Efecto	Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y llame a su médico
	Solo si es grave	En todos los casos	
Muy común			
Presión Sanguínea Elevada (hipertensión): dolor de cabeza, mareos, visión borrosa, dolor en el pecho o dificultad para respirar		✓	
Aumento de los niveles de lipasa y amilasa en sangre: pérdida de peso, náuseas, dolor abdominal que empeora con la ingesta de alimentos y puede extenderse hacia la espalda		✓	
Aumento del azúcar en sangre (hiperglicemia): micción frecuente, sed y hambre		✓	
Trastornos graves de pulmón: dificultad para respirar nuevo o empeoramiento, dolor en el pecho, tos con o sin mucosidad, fiebre			✓
Trastornos de la visión: pérdida o cambio en la visión		✓	
Disminución en el recuento de glóbulos rojos (anemia): mareos, cansancio y debilidad, pérdida de energía, dificultad para respirar		✓	
Disminución en el recuento de glóbulos blancos (neutropenia): dolores, cansancio, fiebre, síntomas similares a la gripe, infecciones		✓	
Disminución del recuento de linfocitos (linfopenia): infecciones		✓	

Based on EU Package Leaflet

Página 9 de 11

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Pirexia: fiebre		✓	
Nauseas		✓	
Vómitos		✓	
Diarrea: heces frecuentes blandas o acuosas		✓	
Común			
Latidos lentos del corazón (bradicardia): dolor o malestar en el pecho, cambios en los latidos, mareos, aturdimiento o desmayo		✓	
Estomatitis: úlceras bucales		✓	

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta un efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos Usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web del ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

5. Conservación de ALUNBRIG®

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30 °C. Mantener en un lugar seguro fuera del alcance y la vista de los niños

6. Contenido Del Envase E Información Adicional

Composición

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 30 mg contiene:

Brigatinib 30 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 90 mg contiene:

Brigatinib 90 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 180 mg contiene:

Brigatinib 180 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Presentación

ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 7 y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg – 180 mg Tratamiento Inicial se presenta en envases conteniendo 7 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos y 21 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos.

Based on EU Package Leaflet

Página 10 de 11

Formatted: Left

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)

Formatted: French (France)


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M.N: 16071
Takeda Pharma S.A.

Takeda Pharma S.A.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado y acondicionado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido
Procedencia: Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social - Certificado
N° XXXXX

LÍNEA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA GRATUITA 0800 444 3322
Fecha de la última revisión:.....

Formatted: English (United States)
Field Code Changed
Formatted: English (United States)
Formatted: English (United States)

Based on EU Package Leaflet

Página 11 de 11

Formatted: Left
Formatted: French (France)
Formatted: French (France)
Formatted: French (France)



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

ALUNBRIG

BRIGATINIB

30 mg – 90 mg – 180 mg Comprimidos Recubiertos

Medicamento Autorizado Bajo Condiciones Especiales

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Reino Unido

Composición

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 30 mg contiene:

Brigatinib 30 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 90 mg contiene:

Brigatinib 90 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 180 mg contiene:

Brigatinib 180 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Datos Clínicos

Acción Terapéutica

Inhibidor de la proteína quinasa (Código ATC L01XE43)

Indicaciones Terapéuticas

Brigatinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo a la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que han sido tratados previamente con crizotinib.

Posología Y Modo De Administración

El tratamiento con ALUNBRIG® lo debe instaurar y supervisar un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Antes de iniciar el tratamiento con ALUNBRIG® se debe confirmar el estado de CPCNP positivo para ALK. Para la selección de los pacientes con CPCNP positivo para ALK es necesario un método validado de determinación de ALK. La determinación de CPCNP ALK positivo se debe realizar en laboratorios con competencia demostrada en la tecnología específica que se está utilizando.

Dosificación

La dosis inicial recomendada de brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días, posteriormente 180 mg una vez por día.

Si el tratamiento con Brigatinib se interrumpe durante 14 días o más por motivos que no estén relacionados con reacciones adversas, el tratamiento se debe reanudar a la dosis de 90 mg una vez al día durante 7 días antes de aumentarla a la dosis previamente tolerada.

Si se olvida una dosis de brigatinib o se producen vómitos después de tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis de brigatinib se debe tomar a la hora programada. El tratamiento debe continuar siempre que se observe beneficio clínico.

Ajuste De La Dosis

Puede ser necesario interrumpir y/o disminuir la dosis en función de la seguridad individual y la tolerabilidad del paciente.

Los niveles de modificación de la dosis de Brigatinib se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Niveles Recomendados De Reducción De La Dosis De Brigatinib

Dosis	Niveles de reducción de la dosis		
	Primero	Segundo	Tercero
90 mg una vez al día durante los primeros 7 días	Reducir a 60 mg una vez al día	Discontinuación permanente	No aplica
180 mg una vez al día	Reducir a 120 mg una vez al día	Reducir a 90 mg una vez al día	Reducir a 60 mg una vez al día

Discontinuar el tratamiento de manera permanente si el paciente no tolera la dosis de 60 mg diarios. Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de brigatinib para el manejo de reacciones adversas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones Recomendadas De La Dosis De Brigatinib Para Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de la Dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, brigatinib debe suspenderse hasta la recuperación de los valores iniciales, luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha de EPI / neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe interrumpir brigatinib hasta la recuperación de los valores iniciales, luego reiniciar el tratamiento con la misma dosis • Si hay recurrencia de EPI / neumonitis, brigatinib debe suspenderse permanentemente.



	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, brigatinib debe suspenderse hasta la recuperación de los valores iniciales. El tratamiento con Brigatinib se debe reanudar en la siguiente dosis inferior (Tabla 1) y no escalar la dosis si se sospecha de EPI / neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe interrumpir brigatinib hasta la recuperación de los valores iniciales. Si se sospecha de EPI / neumonitis, el tratamiento con brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis inferior (Tabla 1); de lo contrario debe reanudarse en la misma dosis. • Si hay recurrencia de EPI / neumonitis, el tratamiento con brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Hipertensión	Grado 3 Hipertensión (PSS \geq 160 mmHg o PSD \geq 100 mmHg, intervención médica indicada, más que un antihipertensivo o una terapia más intensiva que la previamente indicada)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe suspenderse hasta que la hipertensión recupere el Grado \leq 1 (PSS < 140 mm Hg y PSD < 90 mmHg) después se reanuda con la misma dosis. • Si la hipertensión Grado 3 es recurrente, el tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta que la hipertensión recupere el Grado \leq 1; después puede reanudarse en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1 o interrumpirse permanentemente.
	Grado 4 Hipertensión (consecuencias que ponen en riesgo la vida, intervención urgente indicada)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe suspenderse hasta que la hipertensión recupere el Grado \leq 1 (PSS < 140 mm Hg y PSD < 90 mmHg) después se reanuda el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1 o interrumpir permanentemente • Si la hipertensión Grado 4 es recurrente, el tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse permanentemente
Bradicardia (frecuencia cardíaca menor a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe suspenderse hasta la recuperación de la bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o superior. • Si se identifica que un medicamento concomitante conocido causa la bradicardia y se discontinúa, o si se ajusta la dosis, el tratamiento con brigatinib debe reanudarse en la misma dosis hasta la recuperación de la bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o mayor. • Si no se identifican medicamentos concomitantes que causen la bradicardia, o si no se interrumpen los medicamentos concomitantes o no se modifica la dosis, el tratamiento con brigatinib debe reanudarse en el siguiente nivel de dosis inferior según la Tabla

		1 hasta la recuperación de la bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o mayor.
	Bradicardia con consecuencias que ponen en riesgo la vida, intervención urgente indicada	<ul style="list-style-type: none"> • Si se identifica e interrumpe la administración de un medicamento concomitante que contribuye a la bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar brigatinib al siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1 después de la recuperación de la bradicardia asintomática o una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o mayor, con monitorización frecuente clínicamente indicada. • El tratamiento con Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica ningún medicamento concomitante. • El tratamiento con Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia
Elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)	Grado 3 Elevación de CPK (>5.0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del grado 1 \leq ($\leq 2.5 \times$ ULN) o a los valores de referencia, después se reanuda en la misma dosis. • Si la elevación del Grado 3 de CPK es recurrente Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del grado 1 \leq ($\leq 2.5 \times$ ULN) o a los valores de referencia, después se reanuda en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1.
	Grado 4 Elevación de CPK (>10,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del Grado 1 \leq ($\leq 2.5 \times$ ULN) o a los valores de referencia; después se reanuda en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1.
Elevación de la Lipasa o Amilasa	Grado 3 Elevación de Lipasa o Amilasa (>2.0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del grado ≤ 1 ($\leq 1.5 \times$ ULN) o a los valores de referencia, después se reanuda en la misma dosis • Si la elevación de lipasa y amilasa Grado 3 es recurrente, el tratamiento con brigatinib debe interrumpirse hasta que se recupere el Grado ≤ 1 ($\leq 1.5 \times$ ULN) o a los valores de referencia; después se reanuda en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1
	Grado 4 Elevación de Lipasa o Amilasa (>5.0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con brigatinib debe interrumpirse hasta que se recupere el Grado ≤ 1 ($\leq 1.5 \times$ ULN) después se reanuda en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1.
Hepatotoxicidad	Grado ≥ 3 Elevación de Alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) ($> 5,0 \times$ ULN) con	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe interrumpir el tratamiento con brigatinib hasta la recuperación del estado inicial o un valor inferior o igual a $3 \times$ LSN, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.

	bilirrubina $\leq 2 \times$ ULN	
	Grado ≥ 2 Elevación ($>3 \times$ ULN) de ALT o AST con un aumento total concurrente de Bilirrubina $>2 \times$ ULN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> Suspender de forma permanente el tratamiento con brigatinib.
Hiperglicemia	Para el grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13.9 mmol/L) o mayor	<ul style="list-style-type: none"> Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, el tratamiento con brigatinib debe suspenderse hasta que se logre el control hiperglucémico adecuado. Después de la recuperación, el tratamiento con brigatinib puede reanudarse en la siguiente dosis inferior según la Tabla 1 o suspender el tratamiento permanentemente.
Alteraciones visuales	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del Grado 1 o a los valores de referencia; después se puede reanudar en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Se debe discontinuar el tratamiento con brigatinib de manera permanente.
Otras Reacciones Adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación de los valores de referencia, después reanudarse al mismo nivel de dosis. Si el evento de Grado 3 es recurrente, el tratamiento con brigatinib debe ser suspendido hasta la recuperación de los valores de referencia; después puede reanudarse con el nivel de dosis inferior según la Tabla 1 o interrumpir el tratamiento de manera permanente
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación de los valores de referencia; después puede reanudarse en el siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1. Si el evento de Grado 4 es recurrente, el tratamiento con brigatinib debe ser suspendido hasta la recuperación de los valores de referencia; después puede reanudarse al siguiente nivel inferior de dosis según la Tabla 1 o interrumpir permanentemente.

* Clasificado según los criterios comunes de terminología del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos

Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

SBP = presión sanguínea sistólica; DBP = presión sanguínea diastólica; lpm = latidos por minuto; CPK = Fosfoquinasa- Creatina; ULN = Límite superior de normalidad

Poblaciones De Pacientes Especiales

Pacientes De Edad Avanzada

Los datos limitados sobre la seguridad y eficacia de brigatinib en pacientes mayores a 65 años de edad



sugieren que no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. No hay datos disponibles sobre pacientes mayores a 85 años de edad.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brigatinib en pacientes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de la dosis de brigatinib para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (grado de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 30 ml / min). Una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 90 mg una vez al día se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min). Se debe controlar a los pacientes con insuficiencia renal grave por la aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios que puedan indicar EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, etc.), en particular en la primera semana de tratamiento (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de brigatinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) se recomienda una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 120 mg una vez al día (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

Modo De Administración

ALUNBRIG® (Brigatinib) es para uso oral. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros y con agua. No aplaste ni mastique los comprimidos recubiertos. Brigatinib puede ser administrado con o sin los alimentos.

Se debe evitar el consumo de pomelo o jugo de pomelo pues pueden aumentar la concentración plasmática de brigatinib.

Contraindicaciones

ALUNBRIG® (Brigatinib) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al brigatinib o a alguno de los excipientes de la formulación.

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

Reacciones Pulmonares Adversas

En pacientes tratados con brigatinib pueden aparecer reacciones adversas pulmonares graves, potencialmente mortales y fatales, incluidas aquellas con características compatibles con EPI / neumonitis (ver Sección Reacciones Adversas).

La mayoría de las reacciones pulmonares adversas se observaron dentro de los primeros 7 días de tratamiento. Las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2 se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis. El aumento de la edad y el intervalo más corto (menos de 7 días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de brigatinib se asociaron de forma independiente con un aumento en la tasa de estas reacciones adversas pulmonares. Estos factores deben considerarse al iniciar el tratamiento con brigatinib.

Algunos pacientes experimentaron neumonitis en etapas posteriores del tratamiento con brigatinib.

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento (por ejemplo disnea, tos, etc.), particularmente en la primera semana de tratamiento. La evidencia de neumonitis en cualquier paciente cuyos síntomas respiratorios empeoran debe investigarse a

la brevedad. Si se sospecha neumonitis, se debe suspender el uso de brigatinib y se deben evaluar otras causas de los síntomas (por ejemplo embolia pulmonar, progresión tumoral y neumonía infecciosa) y la dosificación modificada en consecuencia. (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Hipertensión

Se ha presentado hipertensión en pacientes tratados con brigatinib (ver Sección Reacciones Adversas). La presión arterial debe controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. La hipertensión se debe tratar según las pautas estándar para controlar la presión arterial. La frecuencia cardíaca debe ser controlada con más frecuencia en los pacientes cuando no se puede evitar el uso concomitante de un medicamento que se sabe que causa bradicardia. Para la hipertensión severa (\geq Grado 3), se debe suspender el brigatinib hasta que la hipertensión se haya recuperado al Grado 1 o al valor inicial. La dosis debe modificarse en consecuencia (ver Sección Posología y Método de Administración).

Bradicardia

Se ha producido bradicardia en pacientes tratados con brigatinib (ver Sección Reacciones Adversas). Se debe tener precaución al administrar brigatinib en combinación con otros medicamentos que se sabe causan bradicardia. La frecuencia cardíaca y la presión arterial deben controlarse regularmente.

Si se produce una bradicardia sintomática, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y se deben evaluar los medicamentos concomitantes que se sabe causan bradicardia. Después de la recuperación, la dosis debe modificarse en consecuencia (ver Sección Posología y Método de Administración). En caso que la bradicardia ponga en riesgo la vida del paciente, si no se identifica la medicación concomitante contribuyente o en caso de recurrencia, se debe interrumpir el tratamiento con brigatinib (ver Sección Posología y Método de Administración).

Alteraciones Visuales

Se han producido reacciones adversas de alteraciones visuales en pacientes tratados con brigatinib (ver Reacciones Adversas). Se debe advertir a los pacientes que reporten cualquier síntoma visual. Si se observa un empeoramiento o nuevos síntomas visuales graves, se debe considerar una evaluación oftalmológica y una reducción de la dosis (ver Posología y Método de Administración).

Elevación De La Creatina Fosfoquinasa (CPK)

Se han producido elevaciones de CPK en pacientes tratados con brigatinib (ver Sección Reacciones Adversas). Es necesario recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. Los niveles de CPK deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. En función de la gravedad de la elevación de CPK, el tratamiento con brigatinib debe suspenderse y la dosis debe modificarse en consecuencia (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Elevación De Las Enzimas Pancreáticas

Se han producido elevaciones de amilasa y lipasa en pacientes tratados con brigatinib (ver Sección Reacciones Adversas). Los niveles de lipasa y la amilasa deben ser controlados regularmente durante el tratamiento con brigatinib. En función de la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y modificar la dosis como corresponde (ver Sección Posología y Método de Administración).

Hepatotoxicidad

Se ha producido elevación de los niveles de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) y bilirrubina en pacientes tratados con brigatinib (ver Sección Reacciones Adversas). Se debe controlar la función hepática, incluyendo AST, ALT y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con Alunbrig y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A

partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento y modificar la dosis de manera apropiada (Ver Sección Posología y Modo de Administración).

Hiperglucemia

Se han producido elevaciones de la glucosa sérica en pacientes tratados con brigatinib (ver Reacciones Adversas). Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con brigatinib y controlar periódicamente a partir de ese momento. Los medicamentos anti-hiperglucemiantes deben iniciarse u optimizarse según sea necesario. Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, se debe suspender el tratamiento con brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiperglucemia; después de la recuperación, se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis de brigatinib o se puede interrumpir permanentemente el uso de brigatinib (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Toxicidad Embrio-Fetal

Debido a su mecanismo de acción y hallazgos en animales, brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos clínicos sobre el uso de brigatinib en mujeres embarazadas.

Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se recomienda a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos no hormonales efectivos durante el tratamiento con brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Aconseje a los hombres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de brigatinib (ver Sección Embarazo y Lactancia).

Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción

Medicamentos Que Pueden Aumentar Las Concentraciones Plasmáticas De Brigatinib

Inhibidores de CYP3A

Se ha demostrado en ensayos in vitro que brigatinib es un sustrato de CYP3A4/5. En voluntarios sanos, la administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg dos veces al día de itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, con una dosis única de brigatinib de 90 mg aumentó el valor de C_{max} de brigatinib en un 21 %, de AUC_{0-INF} en un 101 % (el doble) y de AUC_{0-120} en un 82 % (menos del doble) con respecto a una única dosis de 90 mg de brigatinib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con brigatinib, que incluyen, pero no se limitan a ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo claritromicina, telitromicina, troleandomicina), los antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, voriconazol) mibefradil y nefazodona. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A, la dosis de brigatinib debe reducirse aproximadamente al 50% (es decir, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg). Después de la interrupción de un inhibidor potente de CYP3A, se debe reanudar el tratamiento brigatinib con la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor potente de CYP3A.

Los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., diltiazem y verapamilo) pueden aumentar los niveles de AUC de brigatinib en un 40 %, aproximadamente, según simulaciones realizadas en un modelo farmacocinético fisiológico. No se requiere ajustar la dosis para brigatinib en combinación con inhibidores de CYP3A moderados (por ejemplo diltiazem y verapamil). Los pacientes deben controlarse estrechamente cuando brigatinib se coadministra con inhibidores moderados de CYP3A.



El jugo de pomelo o el pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de brigatinib y por lo tanto debe evitarse.

Inhibidores de CYP2C8

Se ha demostrado en ensayos in vitro que brigatinib es un sustrato de CYP2C8. En voluntarios sanos, la administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg dos veces al día de gemfibrozilo, un inhibidor potente de CYP2C8, con una dosis única de brigatinib de 90 mg redujo el valor de C_{max} de brigatinib en un 41 %, de AUC_{0-INF} en un 12 % y de AUC_{0-120} en un 15 %, con respecto a una única dosis de 90 mg de brigatinib. El efecto del gemfibrozilo en la farmacocinética de brigatinib no es clínicamente significativo y se desconoce el mecanismo subyacente por el cual la exposición de brigatinib se reduce. No se requiere ajustar la dosis de brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP

Brigatinib in vitro es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Dado que brigatinib muestra una alta solubilidad y una alta permeabilidad, no se espera que la inhibición de la gp-P y la BCRP aporte un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de brigatinib. No se requiere ajustar la dosis de brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores de P-gp y de BCRP.

Medicamentos Que Pueden Disminuir Las Concentraciones De Plasma De Brigatinib

Inductores de CYP3A

En voluntarios sanos, la administración concomitante de múltiples dosis diarias de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de brigatinib de 180 mg redujo el valor de C_{max} de brigatinib en un 60 %, de AUC_{0-INF} en un 80 % (en cinco veces) y de AUC_{0-120} en un 80 % (en cinco veces), con respecto a una única dosis de 180 mg de brigatinib. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3 con brigatinib, que incluyen, pero no están limitados a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y hierba de San Juan.

Los inductores moderados de CYP3A pueden reducir los niveles de AUC de brigatinib en un 50 %, aproximadamente, según las simulaciones de un modelo farmacocinético fisiológico. Debe evitarse el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con brigatinib, que incluyen, pero no están limitados a efavirenz, modafinilo, bosentan, etravirina y nafcilina.

Medicamentos Que Pueden Presentar Concentraciones Plasmáticas Alteradas Por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

Ensayos in vitro en hepatocitos han demostrado que brigatinib es un inductor de CYP3A4. No se han realizado ensayos clínicos de interacciones entre medicamentos con sustratos sensibles a CYP3A. Brigatinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos co-administrados que son metabolizados predominantemente por CYP3A. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de brigatinib con sustratos de CYP3A con un estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, fentanilo, quinidina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus), ya que se puede reducir su eficacia.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo la activación del receptor X de pregnano).

Sustratos Transportadores

La administración concomitante de brigatinib con sustratos de gp-P, (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), transportadores de cationes orgánicos (OCT1), proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos 1 (MATE1, por sus

siglas en inglés), y 2K (MATE2K, por sus siglas en inglés) pueden aumentar su concentración plasmática. Se recomienda controlar regularmente a los pacientes cuando se administre brigatinib de forma concomitante con sustratos de estos transportadores con un estrecho margen terapéutico (p. ej., digoxina, dabigatrán, metotrexato).

Fertilidad, Embarazo Y Lactancia

Embarazo

Brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la toxicidad reproductiva (ver Sección Datos de Seguridad Preclínicos). No hay datos clínicos sobre el uso de brigatinib en mujeres embarazadas. Brigatinib no debe usarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la madre requiera tratamiento. Si se usa brigatinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, el paciente debe ser informado del peligro potencial para el feto.

Es necesario advertir a las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con brigatinib que eviten el embarazo, y se debe advertir a los hombres tratados con brigatinib que eviten engendrar un hijo durante el tratamiento. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen tratamiento anticonceptivo no hormonal efectivo durante el tratamiento con brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Se debe advertir a los pacientes varones con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de brigatinib.

Lactancia

No se sabe si brigatinib se excreta en la leche humana. Los datos disponibles no pueden excluir la posible excreción en la leche humana. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con brigatinib.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de brigatinib en la fertilidad. En base a los estudios reproductivos en animales machos, brigatinib puede causar fertilidad reducida en varones (ver Sección Datos de Seguridad Preclínicos). La relevancia clínica de estos hallazgos para la fertilidad humana se desconoce.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Y Utilizar Máquinas

No existen datos sobre el efecto de brigatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han observado alteraciones visuales, mareos y fatiga en los ensayos clínicos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni operen máquinas si experimentan alguno de estos síntomas mientras toman brigatinib.

Reacciones Adversas

Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en dos estudios clínicos:

- Estudio 201 (ALTA): Ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico en pacientes tratados con brigatinib con CPCNP ALK + que previamente progresaron con crizotinib. Los pacientes se clasificaron de forma aleatoria en una proporción de 1: 1 para recibir brigatinib 90 mg una vez al día de forma continua (régimen de 90 mg, n=112) o 180 mg diarios con 7 días de inicio a 90 mg una vez al día (régimen de 180 mg, n=110).
- Estudio 101: Ensayo multicéntrico, de etiqueta abierta de fase ½ de escalamiento/expansión de dosis en pacientes con neoplasias malignas avanzadas.



Las reacciones adversas más comunes reportadas en pacientes ($\geq 25\%$) tratados con brigatinib con la pauta posológica recomendada fueron: aumento de AST, aumento de CPK, hiperglucemia, hiperinsulinemia, anemia, aumento de lipasa, diarrea, incremento de ALT, incremento de amilasa, náuseas, fatiga, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de APTT, disminución del recuento de linfocitos, hipofosfatemia, tos, rash, dolor de cabeza, mialgia, disnea, hipertensión, recuento de glóbulos blancos disminuido, neuropatía periférica y vómitos.

Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) notificadas en pacientes tratados con brigatinib con la pauta posológica recomendada, distintas a las neoplasias relacionadas con la progresión fueron neumonitis, neumonía y disnea.

Las reacciones adversas reportadas en la Tabla 3 se enumeran por clase de órgano del sistema, término preferido y frecuencia. La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a los medicamentos (ADR) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones Adversas Reportadas En Pacientes Con Brigatinib (según los criterios comunes de terminología para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0)

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas† todos los grados	Reacciones adversas Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía ^a Infección del tracto respiratorio superior	
	Frecuente		Neumonía ^a
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia Aumento de APTT Recuento de linfocitos disminuido Recuento de leucocitos disminuido Recuento de neutrófilos disminuido Recuento de plaquetas disminuido	Recuento de linfocitos disminuido
	Frecuente		Aumento de APTT Anemia Recuento de neutrófilos disminuido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiperglucemia Hiperinsulinemia ^b Hipofosfatemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipopotasemia Disminución del apetito	
	Frecuente		Hipofosfatemia Hiperglucemia Hiponatremia Hipopotasemia Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	
Trastornos del sistema	Muy Frecuente	Dolor de cabeza ^c	

nervioso		Neuropatía periférica ^d Mareos	
	Frecuente	Disgeusia Deterioro de la memoria	Neuropatía periférica ^d Dolor de cabeza ^c
Trastornos oculares	Muy Frecuente	Disturbio visual ^e	
	Frecuente		Disturbio visual ^e
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia ^f Bradicardia ^g Electrocardiograma QT prolongado Palpitaciones	
	Poco Frecuente		Electrocardiograma QT prolongado
Trastornos vasculares	Muy Frecuente	Hipertensión	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuente	Tos Disnea ^h	
	Frecuente	Neumonitis ⁱ	Neumonitis ⁱ Disnea ^h
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente	Aumento de lipasa Diarrea ^j Aumento de amilasa Náuseas Vómitos Dolor abdominal ^k Estreñimiento Sequedad bucal Estomatitis ^l	Aumento de lipasa
	Frecuente	Dispepsia Flatulencia	Amilasa aumentada Dolor abdominal ^k
	Poco frecuente	Pancreatitis	Náuseas Dispepsia Pancreatitis
Desórdenes Hepatobiliares	Muy Frecuente	AST aumentado ALT aumentado Fosfatasa alcalina aumentada	
	Frecuente	Lactato deshidrogenasa aumentado Hiperbilirrinemia	ALT aumentado Fosfatasa alcalina aumentado AST aumentado Hiperbilirrinemia
Trastornos de la Piel y Del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Erupción ^m Prurito	
	Frecuente	Piel seca Reacción de fotosensibilidad	Erupción ^m Reacción de fotosensibilidad
	Poco Frecuente		Piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuente	Aumento de CPK en sangre Mialgia ⁿ Artralgia Dolor torácico musculo- esquelético	Aumento de CPK en sangre
	Frecuente	Rigidez musculoesquelética Dolor en la extremidad	Dolor en la extremidad
	Poco Frecuente		Mialgia ⁿ

Trastornos renales y urinarios,	Muy Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Fatiga ^o Edema ^p Pirexia	
	Frecuente	Dolor Dolor torácico no cardíaco Malestar en el pecho	Fatiga ^o
	Poco Frecuente		Pirexia Dolor torácico no cardíaco
Investigaciones	Frecuente	Disminución de peso	
	Poco Frecuente		Disminución de peso

^a Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por pseudomonas, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio inferior e infección pulmonar

^b Grado no aplicable

^c Incluye cefalea, cefalea sinusal, molestias cefálicas, migrañas y cefalea tensional

^d Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipostesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía periférica motora y polineuropatía

^e Incluye alteración visual de la percepción de profundidad, astenopía, catarata, ceguera para los colores adquirida, diplopía, glaucoma, presión intraocular aumentada, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema de retina, visión borrosa, agudeza visual disminuida, defecto del campo visual, alteración visual, desprendimiento del vítreo, células flotantes en el vítreo y amaurosis fugaz

^f Incluye taquicardia sinusal y taquicardia

^g Incluye bradicardia y bradicardia sinusal

^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo

ⁱ Incluye enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

^j Incluye diarrea y diarrea infecciosa

^k Incluye molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen y molestar epigástrico

^l Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, úlceras de la boca y ampollas en la mucosa bucal

^m Incluye dermatitis acneiforme, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, dermatitis, dermatitis alérgica, eritema generalizado, erupción folicular y urticaria

ⁿ Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, rigidez muscular, contracciones musculares y molestias musculoesqueléticas

^o Incluye astenia y fatiga

^p Incluye edema palpebral, edema facial, edema localizado, edema periférico, edema periorbitario, inflamación facial, edema generalizado, hinchazón periférico

[†] Las frecuencias para ADR relacionadas con cambios hematológicos y bioquímicos de laboratorio se establecieron en base a la frecuencia de los cambios anormales de laboratorio desde el estado inicial.

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones Pulmonares Adversas

En ALTA, las reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluyendo EPI / neumonitis, neumonía y disnea, al principio del tratamiento (dentro de los 9 días, inicio de la mediana: 2 días) se experimentaron en el 6,4% de los pacientes; El 2,7% de los pacientes tuvieron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía fatal. Después de las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, el tratamiento con brigatinib se interrumpió y posteriormente se reinició o se redujo la dosis. Las reacciones pulmonares adversas tempranas también se produjeron en un ensayo de escalada de dosis (N = 137) (Ensayo 101) incluidos tres casos mortales (hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y neumonía). Además, el 2,3% de los pacientes experimentaron neumonitis posteriormente durante el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3 (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Población de edad avanzada

En el ensayo ALTA, el 13,5 % de los pacientes ≥ 65 años de edad experimentaron una reacción adversa



pulmonar temprana en comparación con el 4,2 % de los pacientes menores de 65 años de edad.

Hipertensión

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de hipertensión en el 28 % de los pacientes tratados con brigatinib con la pauta posológica de 180 mg y un 10 % sufrió una hipertensión de grado 3. Se produjo una reducción de dosis debida a la hipertensión sufrida en un 0,9 % en la pauta posológica de 180 mg. La tensión arterial sistólica media y la diastólica media aumentaron en todos los pacientes con el tiempo (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Bradicardia

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de bradicardia en el 4,5 % de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Se notificaron casos de frecuencia cardíaca inferior a 50 pulsaciones por minuto (p.p.m.) en el 8,2 % de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Alteraciones Visuales

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de reacciones adversas por alteraciones visuales en el 18 % de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. De éstos, se notificaron tres reacciones adversas de grado 3 (2,7 %), en las que se incluyen edema macular y cataratas. La dosis se redujo por trastornos visuales en dos pacientes (1,8 %) tratados con la pauta posológico de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Neuropatía Periférica

En el ensayo ALTA, se notificaron casos de reacciones adversas por neuropatías periféricas en el 27,3 % de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg. El 30 % de los pacientes se recuperaron de todas las reacciones adversas de neuropatías periféricas. La mediana de duración de las reacciones adversas de neuropatías periféricas fue de 4,5 meses y la duración máxima fue de 28,7 meses.

Elevación De Creatina-Fosfoquinasa (CPK)

En el ensayo ALTA, se notificó elevación de CPK en el 50 % de los pacientes tratados con brigatinib con la pauta posológico de 180 mg. La incidencia de grado 3-4 en la elevación de CPK fue del 13,6 %. La mediana de tiempo de inicio de la elevación de CPK fue de 27 días. La dosis se redujo por elevación de CPK en el 6,4 % de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Elevación de Enzimas Pancreáticas

En el ensayo ALTA, se notificó elevaciones de amilasa y lipasa en el 43 % y el 50 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Para elevaciones de grado 3 y 4, la incidencia de amilasa y lipasa fue del 8,2 % y del 10 %, respectivamente. La mediana del tiempo de inicio de elevación de amilasa y lipasa fue de 17 días y 29 días, respectivamente. La dosis se redujo por elevación de lipasa y amilasa en el 1,8 % y el 0,9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Enzimas Hepáticas Elevadas

En el ensayo ALTA, se notificó elevación de ALT y AST en el 46 % y el 65 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Para elevaciones de grado 3 y 4, la incidencia de ALT y AST fue del 5,5 % y del 3,6 %, respectivamente. No se produjeron reducciones de

dosis por elevación de ALT o AST.

Hiperglucemia

En el ensayo ALTA, el 69 % de los pacientes experimentaron hiperglucemia. El 7,3 % de los pacientes sufrió hiperglucemia de grado 3. No se produjeron reducciones de dosis por hiperglucemia.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con brigatinib. En caso de sobredosis, controlar al paciente para detectar reacciones adversas (ver Sección Reacciones Adversas) y brindar la atención de apoyo adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Abuso Y Dependencia De Drogas

Brigatinib no tiene potencial conocido de abuso o dependencia.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo De Acción

Brigatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa dirigida a ALK, el oncogén C-ROS 1 (ROS1) y al receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). Entre estos, brigatinib es más activo contra ALK. Brigatinib inhibió la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de la proteína de señalización de reacción en cadena STAT3 en ensayos in-vitro e in-vivo.

Brigatinib inhibe la proliferación in vitro de líneas celulares que expresan EML4-ALK y de proteínas de fusión NPM-ALK, y demostró inhibición dosis-dependiente de CPCNP-positivo en EML-4ALK en el crecimiento de xenoinjertos en ratones. Brigatinib inhibe la viabilidad in vivo e in vitro de células que expresan mutaciones de EML4-ALK asociadas con la resistencia a los inhibidores de ALK, incluidos G1202R y L1196M.

Electrofisiología Cardíaca

En el ensayo 101, se evaluó la prolongación potencial del intervalo QT con brigatinib en 123 pacientes con malignencias avanzadas después de una dosis diaria de brigatinib de entre 30 mg a 240 mg. El cambio máximo del QTcF (intervalo QT corregido mediante el método Fridericia) medio desde el estado inicial fue inferior a 10 ms. Un análisis del intervalo QT de exposición indicó que no había prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración.

Estudios Clínicos

ALTA (Estudio 201)

La seguridad y eficacia de brigatinib se evaluó en un ensayo aleatorizado (1:1), de etiqueta abierta, multicéntrico (ALTA) en 222 pacientes adultos con CPCNP ALK localmente avanzado o metastásico

que habían progresado con crizotinib. Los criterios de elegibilidad permitieron el enrolamiento de pacientes con un rearrreglo de ALK documentado con base en una prueba validada de ALK, estado de desempeño ECOG de 0-2, quimioterapia previa y metástasis del sistema nervioso central (SNC) siempre que fueran neurológicamente estables y no requirieran un aumento en la dosis de corticosteroides. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis relacionada con el medicamento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1 para recibir brigatinib 90 mg una vez al día (régimen de 90 mg, n=112) o 180 mg una vez al día con una dosis previa de 90 mg una vez al día durante 7 días (régimen de 180 mg, n = 110). La duración media de seguimiento fue de 22,9 meses (rango: 0,1 – 39,2). La aleatorización se estratificó por medio de metástasis cerebrales (presentes, ausentes) y la mejor respuesta previa al tratamiento con crizotinib (respuesta completa o parcial, cualquier otra respuesta/desconocida).

La principal medida de resultado fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluada por el investigador. Las medidas de resultado adicionales incluyeron una ORR confirmada evaluada por un Comité de Revisión Independiente (IRC); tiempo para responder; supervivencia libre de progresión (PFS); duración de la respuesta (DOR); supervivencia promedio; calidad de vida (QOL); y ORR intracraneal, DOR intracraneal y PFS intracraneal según lo evaluado por un IRC. El análisis de los resultados medidos del estudio en ambos grupos reportó la dosis recomendada.

Las características de la enfermedad y los datos demográficos basales del ensayo ALTA fueron la mediana de edad de 54 años (intervalo de 18 hasta 82 años, con un 23 % de 65 años y mayores), 67 % caucásicos y 31 % asiáticos, 57 % mujeres, 36 % con ECOG 0 y 57 % con ECOG 1, 7 % con ECOG 2, el 60 % no había fumado nunca, 35 % exfumadores, 5 % fumadores actuales, 98 % estadio IV, 97 % adenocarcinoma y 74 % con quimioterapia previa. Las localizaciones más frecuentes de metástasis extratorácicas incluyeron 69 % de metástasis cerebrales (de los cuales el 62 % había recibido un tratamiento previo de radiación cerebral), 39 % óseo y 26 % hepático. Los resultados de eficacia obtenidos del análisis del ensayo ALTA se resumen en la Tabla 4. La Figura 1 muestra la curva del método Kaplan-Meier relativa a la SLP evaluada por el investigador.

Tabla 4: Resultados de Eficacia del Ensayo ALTA (Población del ITT)

Parámetros de Eficacia	Evaluación del Investigador		Evaluación del ICR	
	Régimen 90 mg* n=112	Regimen 180 mg† n=110	Régimen 90 mg* n=112	Regimen 180 mg† n=110
Índice de Respuesta Objetiva				
%	46 %	56 %	51 %	56 %
CI ‡	(35-57)	(45-67)	(41-61)	(47-66)
Tiempo de Respuesta§				
Promedio (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
Duración de la Respuesta				
Promedio (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
CI 95%	(9,2 – 17,7)	(10,2 – 19,3)	(7,4 – 24,9)	(12,8 – 21,8)
Supervivencia Libre de Progresión				
Promedio (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
CI 95 %	(7,4 – 11,1)	(11,1 – 21)	(7,4 – 12,8)	(11,6 – 21,4)

Supervivencia Total				
Promedio (meses)	29,5	34,1	NA	NA
CI 95 %	(18,2 – NE)	(27,7 – NE)	NA	NA
Probabilidad de Supervivencia de 12 meses (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

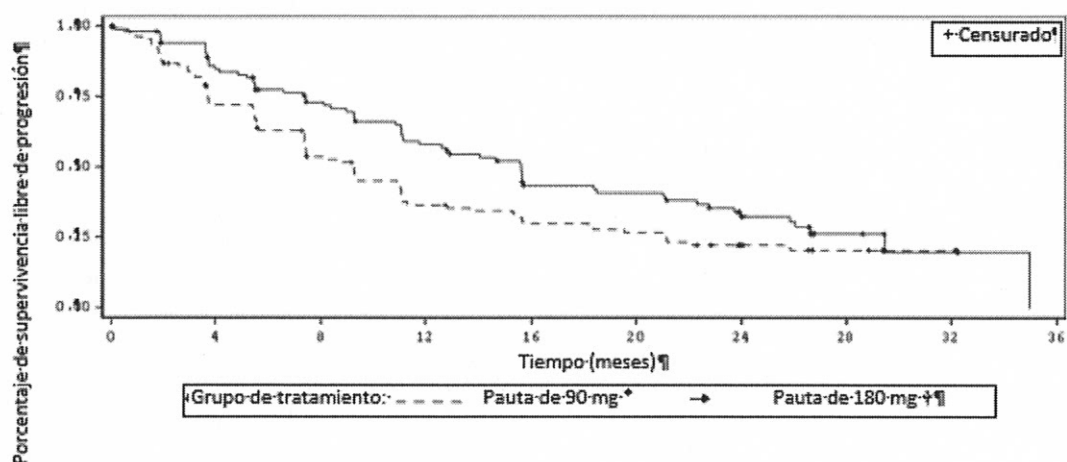
CI = Intervalo de confianza; NE = No estimable; NA = No aplicable

* Régimen de 90 mg diarios

† 180 mg una vez al día con una dosis previa de 90 mg una vez al día durante 7 días

‡ Intervalo de confianza para investigadores ORR evaluados es 97.5% y para IRC ORR evaluado es 95%

Figura 1: Supervivencia Libre De Progresión Sistémica Evaluada Por El Investigador: Población ITT Para el Grupo De Tratamiento (ALTA)



Abreviaturas: ITT = Intención de tratar

Nota: Supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo del inicio del tratamiento hasta la fecha en la que el avance de la enfermedad fue evidente por primera vez o la muerte, lo que se presente primero.

*90 mg una vez por día

† 180 mg una vez por día con un período de inicio de 7 días de 90 mg una vez por día

Las evaluaciones de IRC de ORR intracraneal y la duración de la respuesta intracraneal en pacientes de ALTA con metástasis cerebrales mensurables (≥ 10 mm en diámetro más largo) en los valores de referencia se resumen en la Tabla 5.

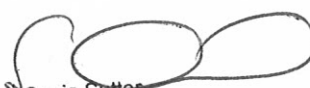

 Sonia Sutter
 Directora Técnica
 M.M N° 16071
 Takeda Pharma S.A.

Tabla 5: Eficacia intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio en el ensayo ALTA

Parámetro de eficacia evaluado por IRC	Pacientes con metástasis cerebral mensurable en los valores de referencia	
	90 mg régimen* (N=26)	180 mg régimen† (N=18)
Índice De Respuesta Objetivo Intracraneal		
%	50 %	67 %
CI 95%	(30 – 70)	(41 – 87)
Índice De Control De La Enfermedad Intracraneal		
%	85%	83%
CI 95%	(65 – 96)	(59 – 96)
Duración De Respuesta Intracraneal		
Promedio (meses)	9,4	16,6
CI 95 %	(3,7 – 24,9)	(3,7 – NE)

CI = Intervalo de confianza; NE = No Estimable

* Régimen de 90 mg una vez al día

† 180 mg una vez al día durante 7-días de anticipación para la dosis de 90 mg una vez al día

‡ Los eventos incluyen progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones, crecimiento del diámetro de la lesión intracraneal objetivo $\geq 20\%$ desde el nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneeales no-objetivo) o la muerte.

Los pacientes con metástasis cerebral al inicio presentaban una tasa de control de la enfermedad intracraneal del 77,8 % (IC del 95 %, 67,2-86,3) en el grupo de 90 mg (N = 81) y del 85,1 % (IC del 95 %, 75-92,3) en el grupo de 180 mg (N = 74).


Estudio 101

En un estudio independiente de búsqueda de dosis, 25 pacientes con CPCNP ALK positivo que progresaron a crizotinib recibieron Alunbrig con una pauta de 180 mg una vez al día después de un periodo de inicio de siete días con una pauta de 90 mg una vez al día. De éstos, 19 pacientes mostraron una respuesta objetiva evaluada por el investigador (76 %; IC del 95 %: 55,91) y una mediana de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta de los 19 respondedores de 26,1 meses (IC del 95 %: 7,9; 26,1). La mediana Kaplan-Meier de la PFS fue de 16,3 meses (IC del 95 %: 9,2, NE) y la probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue del 84,0 % (IC del 95 %: 62,8; 93,7).

Propiedades Farmacocinéticas**Absorción**

En el estudio 101, después de la administración de una dosis única oral de brigatinib (30-240 mg), la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fue de 1-4 horas. Después de la administración de una dosis única y en estado estacionario, la exposición sistémica fue proporcional a la dosis en el rango de dosificación de 60-240 mg una vez al día. Se observó una leve acumulación tras la administración de dosis repetidas (media geométrica del índice de acumulación: de 1,9 a 2,4). La media geométrica de la C_{max} en estado estacionario de brigatinib a la dosis de 90 mg y 180 mg una vez al día fue de 552 y 1.452 ng/ml, respectivamente, y los niveles de AUC_{0-tau} fueron de 8.165 y 20.276 h ng/ml, respectivamente. Brigatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P y BCRP.

En voluntarios sanos, comparado con el ayuno nocturno, una comida con altos contenidos en grasas redujo la C_{max} de brigatinib en un 13 %, sin que esto causara ningún efecto en los niveles de AUC. Brigatinib se puede tomar con o sin alimentos.


Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

Distribución

Brigatinib se unió en un 91% a proteínas plasmáticas humanas y la unión no resultó dependiente de la concentración. La relación de concentración de sangre con plasma es 0,69. Tras la administración oral de 180 mg de brigatinib una vez al día, el volumen de distribución aparente medio geométrico (V_z/F) en estado estable fue de 153 L, lo que indica una distribución moderada en tejidos.

Metabolismo

Los estudios in-vitro demostraron que el brigatinib se metaboliza principalmente por medio de CYP2C8 y CYP3A4, en menor medida por CYP3A5. Después de la administración oral de una dosis única de 180 mg de [^{14}C]-brigatinib a sujetos sanos, la N-desmetilación y la conjugación de cisteína fueron las dos principales vías de eliminación metabólica. El 48 %, el 27 % y el 9,1 % de la dosis radioactiva se excretó en forma de brigatinib inalterado, N-desmetilbrigatinib (AP26123) y conjugado de cisteína-brigatinib, respectivamente, a través de orina y heces. Brigatinib inalterado (92%) y su metabolito primario, AP26123 (3.5%), fueron los principales componentes radiactivos circulantes. En pacientes, el AUC de estado estacionario de AP26123 fue menor que el 10% de la exposición a brigatinib. El metabolito, AP26123, inhibió ALK con una potencia aproximadamente 3 veces menor que la de brigatinib in-vitro.

Eliminación

Después de la administración oral de 180 mg de brigatinib una vez al día, el promedio geométrico del clearance oral aparente (CL/F) de brigatinib en estado estable fue de 13 L/h y la vida media de eliminación plasmática fue de 24 horas.

La principal vía de excreción de brigatinib son las heces. Después de la administración de una única dosis oral de 180 mg de [^{14}C]-brigatinib a seis sujetos masculinos sanos, el 65% de la dosis administrada se recuperó en las heces y el 25% de la dosis administrada se recuperó en la orina. Brigatinib inalterado representó el 41% y el 86% de la radiactividad total en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

La farmacocinética de brigatinib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($eGFR \geq 30$ mL/min) según los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población. En un estudio farmacocinético, el AUC_{0-INF} no unido fue 94% más alto en pacientes con insuficiencia renal grave ($eGFR < 30$ mL/min, N = 6) en comparación con pacientes con función renal normal ($eGFR \geq 90$ mL/min, N = 8) (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de brigatinib se caracterizó en pacientes con función hepática normal (N=9), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, N=6), insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, N=6), o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, N=6). La farmacocinética de brigatinib fue similar entre pacientes con función hepática normal y pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). El AUC_{0-INF} no unido fue un 37% más alto en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con pacientes con función hepática normal (ver Sección Posología y Modo de Administración).

Raza y Género

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la raza y el género no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de brigatinib.

Edad, Peso Corporal Y Concentraciones De Albúmina

Los análisis poblacionales de farmacocinética mostraron que el peso corporal, la edad, y la concentración de albúmina no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de brigatinib.



Datos De Seguridad No Clínicos

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro De La Fertilidad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con brigatinib.

Mutagenicidad

Brigatinib no resultó mutagénico in-vitro en la mutación bacteriana inversa (Ames) o los ensayos de aberración cromosómica de células de mamíferos, pero aumentó ligeramente el número de micronúcleos en una prueba de micronúcleos de médula ósea de rata. El mecanismo de inducción de micronúcleos fue la segregación cromosómica anormal (aneugenicidad) y no un efecto clastogénico en los cromosomas. Este efecto se observó a aproximadamente cinco veces la exposición humana a la dosis de 180 mg una vez al día.

Deterioro De La Fertilidad

Brigatinib puede afectar la fertilidad masculina. Se observó toxicidad testicular en estudios con animales en dosis repetidas. En ratas, los hallazgos incluyeron menor peso de los testículos, vesículas seminales y próstata, y degeneración testicular tubular; estos efectos no fueron reversibles durante el período de recuperación. En los monos, los hallazgos incluyeron un tamaño reducido de los testículos junto con evidencia microscópica de hipospermatogénesis; estos efectos fueron reversibles durante el período de recuperación. En general, estos efectos sobre los órganos reproductivos masculinos en ratas y monos se produjeron a exposiciones tan bajas como 0.2 veces el AUC en pacientes a una dosis de 180 mg una vez al día. No se observaron efectos adversos aparentes sobre los órganos reproductores femeninos en estudios generales de toxicología en ratas y monos.

Toxicología Animal y/o Farmacología

Los estudios farmacológicos de seguridad realizados con brigatinib identificaron posibles efectos pulmonares (ritmo respiratorio alterado; 1-2 veces la C_{max} humana), efectos cardiovasculares (frecuencia cardíaca y tensión arterial alteradas; 0,5 veces la C_{max} humana) y efectos renales (función renal disminuida; 1-2,5 veces la C_{max} humana), pero no indicaron que se pudieran dar efectos neurofuncionales o una prolongación del intervalo QT.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en el que a ratas gestantes se les administraron dosis diarias de brigatinib durante la organogénesis, se observaron anomalías óseas relacionadas con la dosis en dosis tan bajas como aproximadamente 0,7 veces la exposición humana de la AUC a la dosis de 180 mg una vez al día. Los hallazgos incluyeron la letalidad embrionaria, el crecimiento fetal reducido y las variaciones óseas.

Información Farmacéutica

Precauciones Especiales Para El Almacenamiento

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30 °C. Mantener en un lugar seguro fuera del alcance y la vista de los niños

Instrucciones De Uso/Manejo

Por favor deseche el medicamento no utilizado o el material de desperdicio en conformidad con los requisitos locales

Presentación

ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 7 y 28 comprimidos recubiertos.



Takeda Pharma S.A.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 21, y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) Tratamiento Inicial se presenta en envases conteniendo 7 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos y 21 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado y acondicionado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido
Procedencia: Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania.

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social - Certificado N°
XXXXX

LÍNEA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA GRATUITA 0800 444 3322

Fecha de la última revisión:.....



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALUNBRIG®

BRIGATINIB

30 mg – 90 mg – 180 mg Comprimidos Recubiertos

Medicamento Autorizado Bajo Condiciones Especiales

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Reino Unido

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para Usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a Usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos efectos que Usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido Del Prospecto

1. Qué es ALUNBRIG® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ALUNBRIG®
3. Cómo usar ALUNBRIG®
4. Posibles Efectos Adversos
5. Conservación de ALUNBRIG®
6. Contenido Del Envase E Información Adicional

1. Qué es ALUNBRIG® y para qué se utiliza

ALUNBRIG® contiene el principio activo brigatinib, un medicamento para el cáncer llamado inhibidor de la quinasa. ALUNBRIG® se utiliza para el tratamiento de un cáncer de pulmón en adultos en estadios avanzados denominado cáncer de pulmón de células no microcítico. Se administra a pacientes cuyo cáncer está relacionado con una forma anormal de un gen de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK).

Cómo funciona ALUNBRIG®

El gen anómalo produce una proteína conocida como quinasa que estimula el crecimiento de células cancerosas. ALUNBRIG® bloquea la acción de esta proteína y de este modo, enlentece el crecimiento y la propagación del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ALUNBRIG®

No use ALUNBRIG® si:

- Es alérgico al brigatinib o a cualquiera de los demás componentes de ALUNBRIG®

Advertencias y Precauciones

Para ayudar a evitar los efectos secundarios y asegurar un uso adecuado, hable con su médico antes de tomar o durante el tratamiento con ALUNBRIG®. Hable sobre las afecciones o problemas de salud que pueda tener, incluso si:

- Tiene problemas con sus pulmones o dificultad para respirar. Los problemas pulmonares, algunos graves, son más frecuentes en los primeros 7 días de tratamiento. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe



a su médico si aparecen nuevos síntomas o estos empeoran, entre otros, molestias respiratorias, falta de aire, dolores en el pecho, tos y fiebre.

- Tiene problemas con su corazón, incluyendo un ritmo cardíaco lento (bradicardia)
- Tiene problemas con la presión arterial alta.
- Tiene problemas con su visión. Informe a su médico de cualquier alteración visual que detecte durante el tratamiento, como ver luces parpadeantes, visión borrosa o si la luz daña sus ojos.
- Tiene problemas con sus músculos, incluyendo dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Informe a su médico de cualquier debilidad, molestia o dolor muscular sin causa aparente.
- Tiene o ha tenido problemas con su páncreas
- Tiene o ha tenido problemas con sus riñones o está en diálisis.
- Tiene o ha tenido problemas con su hígado
- Tiene diabetes o alto nivel de azúcar en la sangre. Si tiene mucha sed u orina con frecuencia, ya que estos pueden ser signos de un alto nivel de azúcar en la sangre.
- Es intolerante a la lactosa, ya que ALUNBRIG® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Es posible que su médico tenga que ajustar su tratamiento o interrumpir el uso de ALUNBRIG® temporal o de forma permanente.

Niños y Adolescentes

ALUNBRIG® no ha sido estudiado en niños y adolescentes. No se recomienda el tratamiento con ALUNBRIG® en personas menores de 18 años de edad.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de ALUNBRIG® durante el embarazo, a menos que el beneficio supere el riesgo para el bebé. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre los riesgos de utilizar ALUNBRIG® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil que están en tratamiento con ALUNBRIG® deben evitar quedarse embarazadas. Es obligatorio el uso de anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento y los 4 meses posteriores a la interrupción del uso de ALUNBRIG®. Pregunte a su médico por los métodos anticonceptivos adecuados para Usted.

Madres Lactantes

No use ALUNBRIG® durante la lactancia. Se desconoce si brigatinib pasa a la leche materna, pudiendo existir la posibilidad de dañar al bebé.

Control de la Natalidad en Hombres y Mujeres.

Mujer

Durante su tratamiento con ALUNBRIG®, no se quede embarazada. Use un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo durante el tratamiento y durante 4 meses después de dejar de tomar ALUNBRIG®. Las formas hormonales de control de la natalidad, como los anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas), pueden no ser eficaces si se usan durante el tratamiento con ALUNBRIG®. Hable con su médico para obtener consejos sobre métodos efectivos de control de la natalidad.

Hombres

No engendre un hijo durante su tratamiento con ALUNBRIG® y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Use condones si tiene relaciones sexuales mientras recibe ALUNBRIG® y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento.



Conducción Y Uso De Maquinarias

No conduzca ni use máquinas o herramientas si se siente cansado o mareado, o si tiene problemas con su visión mientras toma ALUNBRIG®.

Otros Medicamentos y ALUNBRIG®

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta libre, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicamentos alternativos. Los siguientes pueden interactuar con ALUNBRIG®:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol: medicamentos para tratar las infecciones por hongos
- indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: medicamentos para tratar la infección por VIH
- claritromicina, telitromicina, troleandomicina: medicamentos para tratar infecciones bacterianas
- mibefradil: un medicamento para tratar el ritmo cardíaco irregular y la presión arterial alta
- nefazodona: un medicamento para tratar la depresión
- Hierba de San Juan: un producto herbal que se usa para tratar la depresión. También es conocido como Hypericum perforatum.
- carbamazepina: un medicamento para tratar la epilepsia, episodios de euforia / depresión y ciertas afecciones dolorosas
- fenobarbital, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia
- rifabutina, rifampicina: medicamentos para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- digoxina: un medicamento para tratar la debilidad del corazón
- dabigatrán: un medicamento para inhibir la coagulación de la sangre
- colchicina: un medicamento para tratar los ataques de gota
- pravastatina, rosuvastatina: medicamentos para reducir los niveles de colesterol
- metotrexato: un medicamento para tratar la inflamación severa de las articulaciones, el cáncer y la enfermedad de la piel, la psoriasis
- sulfasalazina: un medicamento para tratar la inflamación severa del intestino y la articulación reumática
- efavirenz, etravirina: medicamentos para tratar la infección por VIH
- modafinilo: un medicamento para tratar la somnolencia excesiva (narcolepsia)
- bosentan: medicamentos para tratar la presión arterial alta
- nafcilina: un medicamento para tratar las infecciones bacterianas
- fentanilo, alfentanilo: un medicamento para tratar el dolor
- quinidina: un medicamento para tratar el ritmo cardíaco irregular
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: medicamentos utilizados después de un trasplante de órganos (supresión del sistema inmune)

3. Cómo usar ALUNBRIG®

Siga exactamente las instrucciones de administración de ALUNBRIG® indicadas por su médico.

- ALUNBRIG® se toma por vía oral.
- Tome ALUNBRIG® una vez al día y siempre a la misma hora.
- Trague cada comprimido entero con agua. No triture ni mastique los comprimidos.
- ALUNBRIG® puede tomarse con o sin alimentos.
- Si vomita después de tomar ALUNBRIG®, no tome una dosis adicional de ALUNBRIG®. Simplemente tome su próxima dosis a la hora habitual.

Dosis Habitual

Tome el comprimido de 90 mg de ALUNBRIG® una vez al día durante los primeros 7 días de tratamiento. Luego tome el comprimido de 180 mg una vez al día. No cambie la dosis sin consultar a su médico. Su médico podría reducir la dosis a 30 mg diarios para alcanzar la nueva dosis recomendada.

Para comenzar el tratamiento, su médico le podría prescribir la presentación **ALUNBRIG®** **Tratamiento Inicial** que contiene:

- 7 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos para los primeros 7 días de tratamiento
- 21 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos para continuar el tratamiento.

Toma De ALUNBRIG® Con Alimentos Y Bebidas

Evite el consumo de productos a base de pomelo durante el tratamiento ya que podrían modificar la cantidad de brigatinib en su organismo.

Si toma más ALUNBRIG® del que debe

Si cree que ha tomado demasiado ALUNBRIG®, comuníquese de inmediato con su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar ALUNBRIG®

- Tome su próxima dosis a su horario habitual
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada

Si interrumpe el tratamiento con ALUNBRIG®

- No interrumpa su tratamiento con ALUNBRIG® sin consultar antes con su médico.
- Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles Efectos Adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos no son todos los efectos secundarios posibles que puede sentir al tomar ALUNBRIG®. Si experimenta efectos secundarios que no se mencionan aquí, comuníquese con su médico.

Si tiene un síntoma o efecto secundario molesto que no aparece en esta lista o que se vuelve lo suficientemente grave como para interferir en sus actividades diarias, hable con su médico.

Muy Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- tensión arterial alta. Consulte con su médico si sufre cefaleas, mareos, visión borrosa, dolor en el pecho o falta de aire / aliento.
- problemas de visión. Consulte con su médico si experimenta cualquier alteración visual, como ver luces parpadeantes, visión borrosa o si la luz molesta a sus ojos. Su médico puede interrumpir su tratamiento con ALUNBRIG® y derivarle a un oftalmólogo.
- aumento del nivel de creatinfosfoquinasa en análisis de sangre: puede indicar daño muscular, por ejemplo, del corazón. Consulte con su médico si sufre debilidad, molestia o dolor muscular sin causa aparente.
- aumento de los niveles de amilasa o lipasa en análisis de sangre: puede indicar inflamación del páncreas. Consulte con su médico si sufre dolor en la parte superior del abdomen, incluido el dolor abdominal que empeora al comer y que puede extenderse hasta la espalda, pérdida de peso o náuseas.
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en el análisis de sangre (aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa): puede indicar daño en las células hepáticas. Consulte con su médico si sufre dolor en la parte derecha de la zona del

estómago, si presenta coloración amarillenta de la piel o de las escleróticas, u orina de color oscuro.

- aumento del azúcar en sangre. Consulte con su médico si siente mucha sed, necesita orinar con más frecuencia de lo normal, tiene mucha hambre, tiene náuseas, o se siente débil, cansado o desorientado.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación pulmonar. Consulte con su médico si sufre nuevos problemas respiratorios o pulmonares, o si estos han empeorado, incluidos dolor en el pecho, tos y fiebre, sobre todo durante la primera semana del tratamiento con ALUNBRIG®, ya que pueden ser un síntoma de problemas pulmonares grave.
- ritmo cardíaco lento. Consulte a su médico si sufre molestias o dolor en el pecho, cambios en el ritmo cardíaco, mareos, aturdimiento o desvanecimientos. Ver también la Sección 2 Advertencias y Precauciones.

Otros posibles efectos adversos:

Consulte a su médico o farmacéutico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos.

Muy Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección pulmonar (neumonía)
- síntomas de resfriado (infección de las vías respiratorias altas)
- reducción del número de glóbulos rojos (anemia)
- reducción del número de glóbulos blancos, llamados neutrófilos y linfocitos en los análisis de sangre
- aumento en el tiempo de coagulación de la sangre medido con la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada
- bajo recuento plaquetario en los análisis de sangre que puede incrementar el riesgo de sufrir hemorragias y hematomas
- mayor nivel de insulina en sangre
- menor nivel de fósforo en sangre
- apetito disminuido
- menor nivel de potasio en sangre
- menor nivel de magnesio en sangre
- menor nivel de sodio en sangre
- mayor nivel de calcio en sangre
- dificultad para dormir (insomnio)
- cefalea
- síntomas como entumecimiento, hormigueo, sensación de pinchazos, debilidad o dolor en las manos o pies (neuropatía periférica)
- mareos
- tos
- falta de aire / aliento
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- dolor abdominal (vientre)
- boca seca
- inflamación de boca o labios (estomatitis)
- aumento de los niveles de la enzima fosfatasa alcalina en sangre (puede indicar daños o insuficiencia de los órganos)
- erupción
- picor de la piel
- dolor en músculos o articulaciones
- dolor musculoesquelético en el pecho



- aumento de los niveles de creatinina en sangre (puede indicar una disminución de la función renal)
- cansancio
- inflamación de tejidos causada por un exceso de líquidos
- fiebre

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- trastornos de memoria
- cambio en el sentido del gusto
- ritmo cardíaco acelerado (taquicardia)
- actividad eléctrica anormal del corazón (prolongación del intervalo QT del electrocardiograma)
- palpitaciones
- indigestión
- flatulencias
- aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa en sangre (puede indicar degradación tisular)
- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre
- piel seca
- sensibilidad a la luz solar
- dolor en brazos y piernas
- rigidez de músculos y articulaciones
- dolor
- molestias y dolor en el pecho
- pérdida de peso

Poco Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación del páncreas, lo que puede provocar un dolor estomacal agudo y persistente, con o sin náuseas y vómitos (pancreatitis)

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta un efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos Usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web del ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

5. Conservación de ALUNBRIG®

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30 °C. Mantener en un lugar seguro fuera del alcance y la vista de los niños

6. Contenido Del Envase E Información Adicional

Composición

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 30 mg contiene:
Brigatinib 30 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 90 mg contiene:
Brigatinib 90 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto de ALUNBRIG® 180 mg contiene:
Brigatinib 180 mg; Excipientes: Lactosa Monohidratada, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico Tipo A, Sílice Coloidal Hidrófobo, Estearato de Magnesio (vegetal), Opadry II Blanco c.s.

Presentación

ALUNBRIG® (Brigatinib) 30 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 7 y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg – 180 mg Tratamiento Inicial se presenta en envases conteniendo 7 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 90 mg Comprimidos Recubiertos y 21 comprimidos recubiertos de ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado y acondicionado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido
Procedencia: Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania.

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social - Certificado N° XXXXX

LÍNEA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA GRATUITA 0800 444 3322

Fecha de la última revisión:.....



Sonia Sutter
Directora Técnica
M.M N° 16071
Takeda Pharma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Creacion de documento, peticion desde Expediente Electrónico EX-2019-69041174- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 68 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.22 16:28:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.22 16:29:01 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.191

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59.191

EX-2019-69041174-APN-DGA#ANMAT

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto **BAJO CONDICIONES ESPECIALES**, con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALUNBRIG

Nombre/s genérico/s: BRIGATINIB

Nombre o razón social: TAKEDA PHARMA SA.

Lugar/es elaborador/es: PENN PHARMACEUTICAL SERVICES LIMITED, UNITS 23-24, TAFARNAUBACH INDUSTRIAL STATE, TAFARNAUBACH, TREDEJAR, GWENT, REINO UNIDO (ELABORACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO)

País de Origen: REINO UNIDO

País de procedencia: ALEMANIA

País de Consumo: CANADA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: **COMPRIMIDO RECUBIERTO.**

Nombre comercial: **ALUNBRIG.**

Clasificación ATC: L01XE43

Indicación/es autorizada/s PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) AVANZADO, POSITIVO PARA QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK), QUE HAN SIDO TRATADOS PREVIAMENTE CON CRIZOTINIB.

Concentración/es: **30 mg, 90 mg y 180 mg.**

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ALUNBRIG 30 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATADA 56,06 mg; CELULOSA MICROCRISTALINA 56,07 mg; GLICOLATO DE ALMIDON SODICO TIPO A 4,50 mg; SILICE COLOIDAL HIDROFOBO 1,50 mg; ESTEARATO DE MAGNESIO (VEGETAL) 1,87 mg; OPADRY II BLANCO 6,00 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR).

Presentación: BLISTER 14 X 2.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 -30° C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

IFA: ALUNBRIG 90 mg

Excipientes: Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATADA 168,17 mg; CELULOSA MICROCRISTALINA 168,21 mg; GLICOLATO DE ALMIDON SODICO TIPO A 13,50 mg; SILICE COLOIDAL HIDROFOBO 4,50 mg; ESTEARATO DE MAGNESIO (VEGETAL) 5,62 mg; OPADRY II BLANCO 18,00 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR).

Presentación: BLISTER 7 X 4

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 -30° C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

IFA: ALUNBRIG 180 mg

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATADA 336,33 mg; CELULOSA MICROCRISTALINA 336,42 mg; GLICOLATO DE ALMIDON SODICO TIPO A 27,0 mg; SILICE COLOIDAL HIDROFOBO 9,0 mg; ESTEARATO DE MAGNESIO (VEGETAL) 11,25 mg; OPADRY II BLANCO 36,00 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR).

Presentación: BLISTER 7 X 4

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 -30° C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

DESTINADO A SER UTILIZADO UNICAMENTE POR PROFESIONALES

EXPERIMENTADOS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) AVANZADO, POSITIVO PARA QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK), QUE HAN SIDO TRATADOS PREVIAMENTE CON CRIZOTINIB.

SE EXTIENDE A **TAKEDA PHARMA S.A.** EL PRESENTE CERTIFICADO CON **VIGENCIA DE UN (1) AÑO A PARTIR DE LA FECHA DE LA DISPOSICIÓN AUTORIZANTE.**

EX-2019-69041174-APN-DGA#ANMAT

TROQUELES:

30 mg: 660484

90 mg: 660497

180 mg: 660500

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.07 11:09:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.07 11:08:50 -03:00