



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-60562191-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-60562191-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente y una nueva indicación para la Especialidad Medicinal autorizada Bajo Condiciones Especiales denominada ALUNBRIG / BRIGATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BRIGATINIB 30 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BRIGATINIB 90 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BRIGATINIB 180 mg, aprobada por Certificado N° 59.191.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en la Disposición N° 4622/12.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención 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 1º. – Autorízase a la firma TAKEDA PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal autorizada Bajo Condiciones Especiales denominada ALUNBRIG / BRIGATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BRIGATINIB 30 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BRIGATINIB 90 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BRIGATINIB 180 mg, los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2020-66442556-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66442492-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66442402-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66442197-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66442093-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66441770-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66442644-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-66442829-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-66442945-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Autorízase la nueva indicación que se agrega a la ya aprobada: “Brigatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que no han sido tratados previamente con un inhibidor de alk. Brigatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado, positivo para ALK, que han sido tratados previamente con crizotinib”.

ARTICULO 3º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.191, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-60562191-APN-DGA#ANMAT

RÓTULOS - ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG®
BRIGATINIB 30 mg
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rótulo envase primario prod. ALUNBRIG (30 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:01 -03:00

RÓTULOS - ENVASE PRIMARIO

ALUNBRIG®
BRIGATINIB 30 mg
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rótulo envase primario prod. ALUNBRIG (90 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:45:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:45:49 -03:00

ALUNBRIG®
BRIGATINIB 180 mg
Comprimidos Recubiertos
Logotipo de Takeda

Lote N°
Vto.:



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rotulo envase primario prod. ALUNBRIG (180 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:45:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:45:35 -03:00

RÓTULOS - ENVASE SECUNDARIO

ALUNBRIG®

BRIGATINIB 30 mg

28 Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

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

Posología y Modo de Administración: ver prospecto interno.

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.

Este medicamento contiene lactosa.

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

Elaborado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido

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

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD-
CERTIFICADO N° 59.191**

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°

Vto.:

Troquel: 660484-1

GTIN: 7795300740567





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rotulo envase secundario prod. ALUNBRIG (30 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:45:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:45:05 -03:00

ALUNBRIG®

BRIGATINIB 90 mg

28 Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada

Elaborado en Reino Unido

Composición

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.

Posología y Modo de Administración: ver prospecto interno.

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

Este medicamento contiene lactosa.

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

Elaborado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido

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

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD-
CERTIFICADO N° 59.191**

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°

Vto.:

Troquel: 660497-1

GTIN: 7795300740574





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rotulo envase secundario prod. ALUNBRIG (90 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:44:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:44:51 -03:00

ALUNBRIG®
BRIGATINIB 180 mg
28 Comprimidos Recubiertos
Vía Oral
MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada
Elaborado en Reino Unido

Composición

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.

Posología y Modo de Administración: ver prospecto interno.

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

Este medicamento contiene lactosa.

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

Elaborado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD-
CERTIFICADO N° 59.191**

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°
Vto.:

Troquel: 660500-1
GTIN: 7795300740581





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rótulo envase secundario prod. ALUNBRIG (180 mg)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:43:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:43:55 -03:00

ALUNBRIG®
BRIGATINIB 90 mg + 180 mg Tratamiento Inicial
7 Comprimidos Recubiertos de 90 mg
21 Comprimidos Recubiertos de 180 mg

Vía Oral

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada
Elaborado en Reino Unido

Composición

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.

Posología y Modo de Administración: ver prospecto interno.

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

Este medicamento contiene lactosa.

Este envase combinado para la iniciación del tratamiento no puede ser comercializado individualmente.

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

Elaborado en Penn Pharmaceutical Services Ltd., Gwent, Reino Unido

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

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD-
CERTIFICADO N° 59.191**

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°
Vto.:

Troquel: 660497-2
GTIN: 7795300740598



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Rótulo envase secundario prod. ALUNBRIG (90 mg +180 mg tratamiento inicial)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:14 -03:00

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 en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK.

Brigatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado, positivo para 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 reducción 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 interrumpirse 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 ó 4 Elevación de CPK ($>5.0 \times \text{ULN}$) con dolor o debilidad muscular de Grado ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del Grado 1 ($\leq 2.5 \times \text{ULN}$) de la elevación de CPK o a los valores de referencia, después se reanuda en la misma dosis. • Si la elevación del Grado 3 ó 4 de CPK es recurrente con dolor o debilidad muscular de Grado ≥ 2, Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del Grado 1 ($\leq 2.5 \times \text{ULN}$) de la elevación de CPK 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 ($>2.0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta la recuperación del Grado ≤ 1 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) 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 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) 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 ($>5.0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con Brigatinib debe interrumpirse hasta que se recupere el Grado ≤ 1 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) 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) ($> 5,0 \times \text{ULN}$) con bilirrubina $\leq 2 \times \text{ULN}$	<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 $3 \times \text{LSN}$, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.
	Grado ≥ 2 Elevación ($>3 \times \text{ULN}$) de ALT o AST con un aumento total concurrente de Bilirrubina $>2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender de forma permanente el tratamiento con Brigatinib.

	en ausencia de colestasis o hemólisis	
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).

PSS= presión sanguínea sistólica; PSD= 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/1.73 m²). La dosis de Brigatinib debe reducirse en aproximadamente un 50% (por ejemplo, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg) para pacientes con

insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²). 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). La dosis de Brigatinib debe reducirse en aproximadamente un 40% (por ejemplo, de 180 mg a 120 mg, 120 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg) para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

Modo de Administración

ALUNBRIG® (Brigatinib) es para uso oral. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros y con agua. No triture 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 de 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, y si se asocia con dolor o debilidad muscular, 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).

Hiper glucemia

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 hipoglucemiantes deben iniciarse u optimizarse según sea necesario. Si no se puede lograr un control de glucemia adecuado con un tratamiento médico óptimo, se debe suspender el tratamiento con Brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiper glucemia; 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 Embrío-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), 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.

Debe evitarse los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., diltiazem y verapamilo), ya que pueden aumentar los niveles de AUC de Brigatinib en un 40 %, aproximadamente, según simulaciones realizadas en un modelo farmacocinético fisiológico. Si el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A no puede evitarse, la dosis de Brigatinib debe reducirse en aproximadamente un 40% (p. ej., de 180 mg a 120 mg, 120 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg). Después de la interrupción de un inhibidor moderado de CYP3A, se debe reanudar la administración de Brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor moderado 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. Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, la dosis de Brigatinib puede aumentarse en incrementos de 30 mg después de 7 días de tratamiento con la dosis actual de Brigatinib según la tolerancia, hasta un máximo del doble de la dosis de Brigatinib que se toleró antes del inicio del inductor moderado de CYP3A. Después de la interrupción de un inductor moderado de CYP3A, se debe reanudar el Brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inductor moderado de CYP3A.

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 CYP3A sensibles. 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

Brigatinib es un inhibidor de gp-P, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K *in vitro*.

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 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 tres estudios clínicos:

- Estudio 301 (ALTA 1L): ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir Brigatinib 180 mg una vez al día con un inicio de 7 días en 90 mg una vez al día (n = 137) o crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día (n = 138). La mediana de la intensidad de la dosis relativa fue del 97% para Brigatinib y del 99% para crizotinib.
- 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, aumento de lipasa, hiperinsulinemia, diarrea, incremento de ALT, incremento de amilasa, anemia, náuseas, fatiga, hipofosfatemia, disminución del recuento de linfocitos, tos, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de APTT, mialgia, dolor de cabeza, hipertensión, recuento de glóbulos blancos disminuido, disnea 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 neumonía, neumonitis, disnea y fiebre.

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 tratados con Brigatinib (según los criterios comunes de terminología para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.03) en la pauta posológica 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 ^{a,q} Infección del tracto respiratorio superior	
	Frecuente		Neumonía ^a
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia, Recuento de linfocitos disminuido Aumento de APTT Recuento de leucocitos disminuido Recuento de neutrófilos disminuido	Recuento de linfocitos disminuido
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido	Aumento de APTT Anemia
	Poco Frecuente		Recuento de neutrófilos disminuido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiperglucemia Hiperinsulinemia ^b Hipofosfatemia Hipomagnesemia Hipercalcemia Hiponatremia Hipopotasemia Disminución del apetito	
	Frecuente		Hipofosfatemia Hiperglucemia Hiponatremia Hipopotasemia Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza ^c Neuropatía periférica ^d	

		Mareos	
	Frecuente	Disgeusia Deterioro de la memoria	Dolor de cabeza ^c Neuropatía periférica ^d
	Poco Frecuente		Mareo
Trastornos oculares	Muy Frecuente	Disturbio visual ^e	
	Frecuente		Disturbio visual ^e
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bradicardia ^g Electrocardiograma QT prolongado Taquicardia ^f Palpitaciones	Electrocardiograma QT prolongado
	Poco Frecuente		Bradicardia ^g
Trastornos vasculares	Muy Frecuente	Hipertensión ^j	Hipertensión ^j
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 Aumento de amilasa Náuseas Vómitos Dolor abdominal ^k Estreñimiento Estomatitis ^l	Aumento de lipasa
	Frecuente	Boca seca Dispepsia Flatulencia	Amilasa aumentada Náuseas Dolor abdominal ^k Diarrea
	Poco frecuente	Pancreatitis	Vómitos Estomatitis ^l Dispepsia Pancreatitis
Desórdenes Hepatobiliares	Muy Frecuente	AST aumentado ALT aumentado Fosfatasa alcalina aumentada	
	Frecuente	Lactato deshidrogenasa aumentado Hiperbilirrinemia	ALT aumentado AST aumentado Fosfatasa alcalina aumentado Hiperbilirrinemia
Trastornos de la Piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Erupción ^m Prurito ^r	
	Frecuente	Piel seca Reacción de fotosensibilidad	Erupción ^m Reacción de fotosensibilidad
	Poco Frecuente		Piel seca Prurito ^r
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuente	Aumento de CPK en sangre Mialgia ⁿ Artralgia	Aumento de CPK en sangre
	Frecuente	Dolor torácico musculoesquelético Dolor en las extremidades Rigidez musculoesquelética	

	Poco Frecuente		Dolor en las extremidades Dolor torácico musculoesquelético 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 torácico no cardíaco Malestar en el pecho Dolor	Fatiga ^o
	Poco Frecuente		Pirexia Edema ^p Dolor torácico no cardíaco
Investigaciones	Frecuente	Aumento del colesterol en Sangre ^s Disminución de peso	
	Poco Frecuente		Disminución de peso

Las ADR incluidas como términos preferidos se basan en la versión 22.0 de MedDRA.

Fecha de corte de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 28 de junio de 2019.

APTT aumentó la frecuencia según los estudios 101 y 201

Aumento de la frecuencia de CPK según los estudios 201 y 301

† 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.

^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, polineuropatía, quemazón, neuralgia post-herpética.

^e Incluye alteración visual de la percepción de profundidad, 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, taquicardia, taquicardia auricular, aumento de la frecuencia cardíaca

^g Incluye bradicardia y bradicardia sinusal

^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo

ⁱ Incluye enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

^j Incluye aumento de la presión arterial, hipertensión diastólica, hipertensión, hipertensión sistólica

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

^l Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, úlcera 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, dermatitis de contacto, eritema generalizado, erupción folicular, urticaria, erupción medicamentosa, erupción epidérmica tóxica

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 periférico, edema periorbitario, inflamación facial, edema generalizado, hinchazón periférica, angioedema, hinchazón de labios, hinchazón periorbitaria, hinchazón cutánea, hinchazón palpebral.

^q Incluye eventos fatales

^r Incluye prurito, prurito alérgico, prurito generalizado, prurito genital, prurito vulvovaginal.

^s Incluye elevación del colesterol en sangre, hipercolesterolemia

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas Reacciones Pulmonares Adversas

Alunbrig (Brigatinib) 30 mg_90 mg_180 mg_Starter pack (90 mg + 180 mg) Coated tablets
Leaflet_Phil_Based on EMA SmPC_CCDS V3_Frontline_Clean

Página 13 de 25

En el ensayo ALTA 1L, el 2,9 % de los pacientes experimentaron EPI/neumonitis de algún grado durante las fases iniciales del tratamiento (en 8 días), con EPI/neumonitis de Grado 3-4 en el 2,2 % de los pacientes. No hubo casos de EPI/neumonitis mortales. Adicionalmente, el 3,7 % de los pacientes experimentaron neumonitis en una fase posterior del 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

Se notificaron casos de reacción adversa pulmonar temprana en el 10,1 % de los pacientes \geq 65 años de edad en comparación con el 3,1% de los pacientes menores de 65 años de edad.

Hipertensión

Se notificaron casos de hipertensión en el 30% de los pacientes tratados con Brigatinib con la pauta posológica de 180 mg y un 11% sufrió una hipertensión de Grado 3. Se produjo una reducción de dosis debida a la hipertensión sufrida en un 1,5% 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).

Bradycardia

Se notificaron casos de bradicardia en el 8,4% 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 8,4% 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).

Alteraciones Visuales

Se notificaron casos de reacciones adversas por alteraciones visuales en el 14% de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. De éstos, se notificaron tres reacciones adversas de Grado 3 (1,1%), en las que se incluyen edema macular (1) y cataratas (2).

La dosis se redujo por trastornos visuales en dos pacientes (0,7%) 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

Se notificaron casos de reacciones adversas por neuropatías periféricas en el 20% de los pacientes tratados con la pauta posológica de 180 mg. El 33% 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 6,6 meses y la duración máxima fue de 28,9 meses.

Elevación De Creatina-Fosfoquinasa (CPK)

En el ensayo ALTA 1L y ALTA, se notificó elevación de CPK en el 64% 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 18%. La mediana de tiempo de inicio de la elevación de CPK fue de 28 días. La dosis se redujo por elevación de CPK en el 10% 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

Se notificó elevaciones de amilasa y lipasa en el 47% y el 54%, respectivamente, de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica de 180 mg. Para elevaciones de Grado 3-4, la incidencia de amilasa y lipasa fue del 7,7% y del 15%, respectivamente. La mediana del tiempo de inicio de elevación de amilasa y lipasa fue de 15 días y 28 días, respectivamente. La dosis se redujo por elevación de lipasa y amilasa en el 4,7% y el 2,9%, 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

Se notificó elevación de ALT y AST en el 49% y el 68%, 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 4,7% y del 3,6 %, respectivamente. Se produjo una reducción de dosis debida a la elevación de ALT y AST en el 0,7 % y el 1,1 % de los pacientes, respectivamente, en la pauta posológica de 180 mg (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Hiperglucemia

El 61% de los pacientes experimentaron hiperglucemia. El 6,6% de los pacientes sufrió hiperglucemia de Grado 3. No se produjeron reducciones de dosis por hiperglucemia. (ver Sección Posología y Modo de Administración y Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o 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 enfermedad maligna 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 1L (Estudio 301) (CPCNP avanzado ALK positivo sin tratamiento previo dirigido a ALK):

La seguridad y eficacia de Alunbrig se evaluaron en un ensayo aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico (ALTA 1L) en 275 pacientes adultos con CPNM avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente un tratamiento dirigido frente a ALK. Los criterios de selección permitieron incluir pacientes con un reordenamiento de ALK documentado en base a una prueba de referencia local, con un estado funcional ECOG de 0-2. Se permitió que los pacientes hubieran recibido hasta una línea previa de tratamiento con quimioterapia para el cáncer metastásico o localmente avanzado. Se podía seleccionar a pacientes neurológicamente estables, con metástasis tratadas o sin tratar en el sistema nervioso central (SNC), incluidas metástasis leptomeningeas. Se excluyó a los pacientes con historial de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con medicamentos o neumonitis por radiación.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir 180 mg de Alunbrig una vez al día con un periodo inicial de siete días con 90 mg una vez al día (N = 137) o 250 mg de crizotinib por vía oral dos veces al día (N = 138). La aleatorización se estratificó en función de las metástasis cerebrales (presente o ausente) y el uso de quimioterapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada (sí, no).

La variable primaria fue la tasa la sobrevida libre de progresión (SLP) según los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluados por un Comité de revisión independiente ciego (CRIC). Otras variables medidas evaluadas por el CRIC incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, la duración de la respuesta (DR), el tiempo hasta la respuesta, la tasa de control de la enfermedad (TCE), la tasa de respuesta objetiva intracraneal (TRO), la SLP intracraneal y la DR intracraneal. Los resultados evaluados por el investigador fueron la SLP y la supervivencia global.

Las características de la enfermedad y los datos demográficos basales del ensayo ALTA 1L fueron mediana de edad de 59 años (intervalo de 27 a 89 años, con un 32 % de 65 años y mayores), un 59 % caucásicos y un 39 % asiáticos, un 55 % mujeres, un 39 % con ECOG 0 y un 56 % con ECOG 1, el 58 % no había fumado nunca, el 93 % estadio IV, un 96 % adenocarcinoma confirmado histológicamente, el 30 % metástasis en el SNC al inicio, el 14 % había recibido radioterapia previa en el cerebro y el 27 % con quimioterapia previa. Las localizaciones de metástasis extratorácicas incluyeron el cerebro (el 30 % de los pacientes), hueso (el 31 % de los pacientes) e hígado (el 20 % de los pacientes). La mediana de la intensidad de dosis relativas fue del 97 % para Alunbrig y del 99 % para crizotinib.

En el primer análisis realizado con una mediana de duración de seguimiento de 11 meses en el grupo de

Alunbrig, el estudio ALTA 1L alcanzó su variable primaria, lo que demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP según el CRIC. Un análisis de la eficacia especificado en el protocolo realizado con una mediana de la duración del seguimiento de 24,9 meses en el grupo de Alunbrig formó la base para los resultados de este estudio (Tabla 4 y Figura 1).

Tabla 4: Resultados de eficacia del ensayo ALTA 1L (Población del ITT)

Parámetros de eficacia	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	24.9 (intervalo: 0–34.1)	15.2 (intervalo: 0.1–36)
Parámetros principales de eficacia		
SLP (BIRC-CRIC)		
Número de pacientes con eventos, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	56 (40.9%) ^a	82 (59.4%) ^b
Muerte, n (%)	7 (5.1%)	5 (3.6%)
Mediana (en meses) (IC 95%)	24 (18.5, NE)	11 (9.2, 12.9)
Hazard ratio- Cociente de riesgos (IC 95%)	0.49 (0.35, 0.68)	
Valor de p de orden logarítmico ^c	<0.0001	
SLP a 6 meses	80.1%	67.3%
SLP a 12 meses	69.3%	45.5%
SLP a 18 meses	63.4%	35.8%
SLP a 24 meses	48.2%	26%
SLP (Investigador)		
Número de pacientes con eventos, n (%)	59 (43.1%)	
Progresión de la enfermedad, n (%)	51 (37.2%)	
Muerte, n (%)	8 (5.8%)	
Mediana (en meses) (IC 95%)	29.4 (21.2, NE)	
Hazard ratio- Cociente de riesgos (IC 95%)	0.43 (0.31, 0.61)	
Valor de p de orden logarítmico ^c	<0.0001	
SLP a 6 meses	80.4%	65.1%
SLP a 12 meses	69.4%	43.3%
SLP a 18 meses	63%	33.9%
SLP a 24 meses	55.6%	23.6%
Tasa de respuesta objetiva confirmada (BIRC-CRIC)		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	101 (73.7%) (65.5, 80.9)	85 (61.6%) (52.9, 69.7)
Valor de p ^{c,d}	0.0342	
Respuesta completa, %	14.6%	8.7%
Respuesta parcial, %	59.1%	52.9%
Duración de la respuesta confirmada (BIRC-CRIC)		
Respondedores, n (%)	101 (73.7%)	85 (61.6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (19.4, NE)	13.8 (9.3, 20.8)
Duración de la respuesta en 6 meses	84.7%	83.7%
Duración de la respuesta en 12 meses	77.5%	54.4%
Duración de la respuesta en 18 meses	62.6%	45.6%
Duración de la respuesta en 24 meses	51.3%	29.6%
Supervivencia global		

Número de eventos, n (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Mediana (en meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio- Cociente de riesgos (IC 95%)	0.92 (0.57, 1.47)	
Valor de p de orden logarítmico ^d	0.7710	

BIRC ó CRIC = Comité de revisión independiente ciego; NE = No estimable; IC = Intervalo de confianza

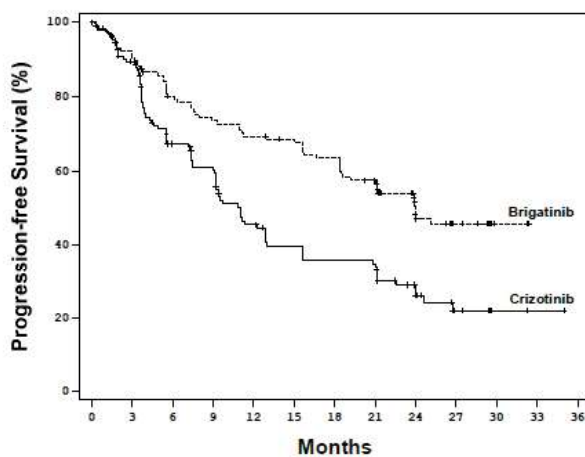
^a Incluye dos pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

^b Incluye ocho pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

^c Estratificado por presencia de metástasis en el SNCa y quimioterapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada para la prueba de orden logarítmico y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

^d De una prueba de Cochran Mantel-Haenszel

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión por el CRIC en el ensayo ALTA 1L



Número de pacientes en riesgo

Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3	
Crizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1

En la Tabla 6 y Figura 2 se resume la evaluación del CRIC de la eficacia intracraneal según los criterios RECIST v1.1 en pacientes con alguna metástasis cerebral y pacientes con metástasis cerebrales medibles (≥ 10 mm en el diámetro más largo) al inicio.

Tabla 6: Eficacia intracraneal evaluada por el CRIC en los pacientes del ensayo ALTA 1L

Parámetros de eficacia	Pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
Tasa de respuesta objetiva intracraneal confirmada		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	14 (77.8%) (52.4, 93.6)	6 (26.1%) (10.2, 48.4)
Valor de p ^{a,b}	0.0014	
Respuesta completa %	27.8%	0
Respuesta parcial %	50%	26.1%
Duración de la respuesta intracraneal confirmada^c		
Respondedores, n (%)	14 (77.8%)	6 (26.1%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (5.7, NE)	9.2 (3.9, 9.2)
Duración de la respuesta intracraneal en 6 meses	83.3%	60%
Duración de la respuesta intracraneal en 12 meses	75%	NE
Duración de la respuesta intracraneal en 18 meses	64.3%	NE
Duración de la respuesta intracraneal en 24 meses	64.3%	NE
	Pacientes con alguna metástasis cerebral al inicio	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
Tasa de respuesta objetiva intracraneal confirmada		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	31 (66%) (50.7, 79.1)	8 (16.3%) (7.32, 29.7)
Valor de p ^{a,b}	< 0.0001	
Respuesta completa (%)	44.7%	4.1%
Respuesta parcial (%)	21.3%	12.2%
Duración de la respuesta intracraneal confirmada^c		
Respondedores, n (%)	31 (66%)	8 (16.3%)
Mediana (meses) (IC 95%)	24 (16.9, NE)	9.2 (3.9, NE)
Duración de la respuesta intracraneal en 6 meses	93.1%	71.4%
Duración de la respuesta intracraneal en 12 meses	79.2%	35.7%
Duración de la respuesta intracraneal en 18 meses	77.5%	35.7%
Duración de la respuesta intracraneal en 24 meses	55%	NE
SLP intracraneal^d		
Número de pacientes con eventos, n (%)	21 (44.7%)	32 (65.3%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	21 (44.7%) ^e	29 (59.2%) ^f
Muerte, n (%)	0	3 (6.1%)
Mediana (en meses) (IC 95%)	24 (13, NE)	5.6 (3.7, 7.5)
Hazard ratio- Cociente de riesgos (IC95%)	0.31 (0.17, 0.56)	
Valor de p de orden logarítmico	< 0.0001	
SLP intracraneal a los 6 meses	87.7%	44.4%
SLP intracraneal a los 12 meses	74.8%	25.6%
SLP intracraneal a los 18 meses	61.3%	20.5%
SLP intracraneal a los 24 meses	47.9%	15.4%

IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable

^a Estratificado por presencia de quimioterapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada para la prueba de orden logarítmico y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente.

^b A partir de una prueba de Cochran Mantel-Haenszel.

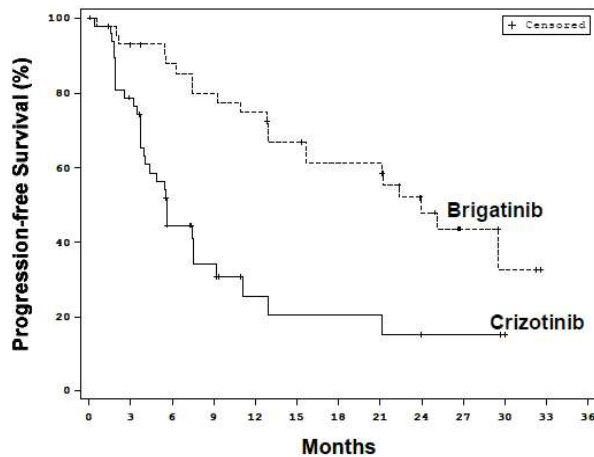
^c Medido desde la fecha de la primera respuesta intracraneal confirmada hasta la fecha de la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones intracraneales, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal $\geq 20\%$ a partir del nadir o progresión inequívoca de las lesiones intracraneales no dianas) o muerte o censura estadística.

^d Medido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones intracraneales, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal $\geq 20\%$ a partir del nadir o progresión inequívoca de las lesiones intracraneales no dianas) o muerte o censura estadística.

^e Incluye un paciente con radioterapia paliativa en el cerebro.

^f Incluye dos pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida libre de progresión intracraneal en pacientes con cualquier metástasis cerebral al inicio del estudio por CRIC en ALTA 1L



Número de pacientes en riesgo

Brigatinib	47	38	34	31	29	25	22	22	12	5	3
Crizotinib	49	36	17	10	5	4	4	4	2	2	

ALTA (Estudio 201)

La seguridad y eficacia de Brigatinib se evaluó en un ensayo aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico (ALTA) en 222 pacientes adultos con CPCNP ALK localmente avanzado o metastásico que habían progresado a 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; sobrevida libre de progresión (PFS ó SLP); duración de la respuesta (DOR); sobrevida media; 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 PS0 y 57% con ECOGPS1, el 95% no había fumado nunca, 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), 40% óseo y 26% hepático. Los resultados de eficacia obtenidos del análisis del ensayo ALTA se resumen en la Tabla 7. La Figura 3 muestra la curva del método Kaplan-Meier relativa a la SLP evaluada por el investigador.

Tabla 7: Resultados de Eficacia del Ensayo ALTA (Población del ITT)

Parámetros de Eficacia	Evaluación del Investigador		Evaluación del ICR	
	Régimen 90 mg* n=112	Régimen 180 mg† n=110	Régimen 90 mg* n=112	Régimen 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)
Sobrevida 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

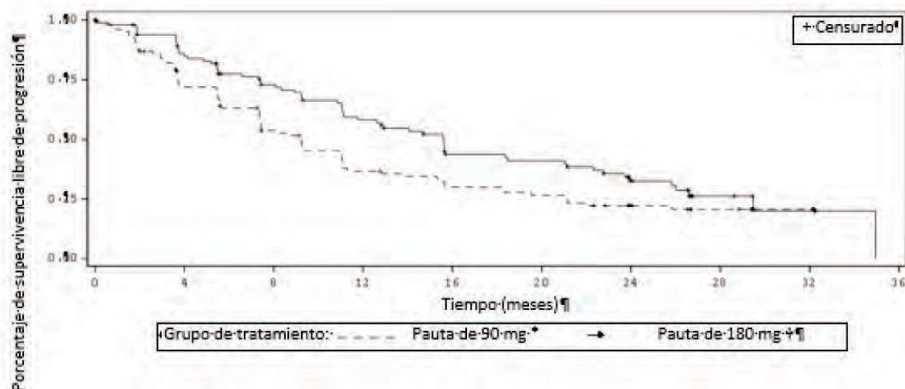
CI = Intervalo de confianza; NE = No estimable; NA = No aplicable

* 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 3: Sobrevida 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 intracranial y la duración de la respuesta intracranial en pacientes de ALTA con metástasis cerebrales medibles (≥ 10 mm en diámetro más largo) en los valores de referencia se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Eficacia intracranial en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio en el ensayo ALTA

Parámetro de eficacia evaluado por IRC	Pacientes con metástasis cerebral medible en los valores de referencia	
	90 mg régimen* (N=26)	180 mg régimen† (N=18)
Índice De Respuesta Objetivo Intracranial		
%	50 %	67 %
CI 95%	(30 – 70)	(41 – 87)
Índice De Control De La Enfermedad Intracranial		
%	85%	83%
CI 95%	(65 – 96)	(59 – 96)
Duración De Respuesta Intracranial		
Promedio (meses)	9,4	16,6
CI 95 %	(3,7 – 24,9)	(3,7 – NE)
SLP Sobrevida libre de progresión		
Promedio (meses)	11	19
CI 95%	(6, 24)	(5, 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 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.

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 307 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 8,9 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 92% más alto en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min, N = 8) 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 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 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-
CERTIFICADO N°59.191**

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de la última revisión:



SUTTER Sonia Claudia

CUIL 27252573912
30 mg_90 mg_180 mg_Starter pack (90 mg + 180 mg) Coated tablets
Leaflet_Phil_Based on EMA SmPC_CCDS V3_Frontline_Clean

Página 25 de 25



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod. ALUNBRIG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:44 -03:00

PROYECTO DE 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, entretiene 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
- 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 hipertensión pulmonar
- 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. En caso de duda, consulte de nuevo a 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.

Poco frecuentes (pueden afectar 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).

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
- Mayor nivel de insulina en sangre
- Menor nivel de fósforo en sangre
- Menor nivel de magnesio en sangre
- Mayor nivel de calcio en sangre
- Menor nivel de sodio en sangre
- Menor nivel de potasio en sangre
- Apetito disminuido
- Cefalea
- Síntomas como entumecimiento, hormigueo, sensación de pinchazos, debilidad o dolor en las manos o pies (neuropatía periférica)
- Mareos
- Tos
- Falta de aire / aliento
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor abdominal (vientre)
- Estreñimiento
- 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 (incluidos espasmos musculares)
- 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)

- Bajo recuento plaquetario en los análisis de sangre que puede aumentar el riesgo de sufrir hemorragias y hematomas.
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Trastornos de memoria
- Cambio en el sentido del gusto
- Actividad eléctrica anormal del corazón (prolongación del intervalo QT del electrocardiograma)
- Ritmo cardíaco acelerado (taquicardia)
- Palpitaciones
- Boca seca
- 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 torácico musculoesquelético
- Dolor en brazos y piernas
- Rigidez de músculos y articulaciones
- Molestias y dolor en el pecho
- Dolor
- Aumento del nivel de colesterol en sangre
- Pérdida de peso

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o 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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 28 comprimidos recubiertos.

ALUNBRIG® (Brigatinib) 180 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 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-
CERTIFICADO N° 59.191**

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de la última revisión:



SUTTER Sonia Claudia (90 mg_90 mg_180 mg_Starter pack (90 mg + 180 mg) Coated tablets
CUIL 27252573912

Página 7 de 7



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-60562191- -APN-DGA#ANMAT Información paciente prod. ALUNBRIG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:46:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.02 16:47:01 -03:00