

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alunbrig 30 mg comprimidos recubiertos  
Alunbrig 90 mg comprimidos recubiertos  
Alunbrig 180 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Alunbrig 30 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de brigatinib.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene 56 mg de lactosa monohidrato.

#### Alunbrig 90 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de brigatinib.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene 168 mg de lactosa monohidrato.

#### Alunbrig 180 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 180 mg de brigatinib.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene 336 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

#### Alunbrig 30 mg comprimidos recubiertos

Comprimido recubierto redondo de blanco a blanquecino de 7 mm de diámetro, aproximadamente, con “U3” grabado en un lado y liso en el otro lado.

#### Alunbrig 90 mg comprimidos recubiertos

Comprimido recubierto ovalado de blanco a blanquecino de 15 mm de largo, aproximadamente, con “U7” grabado en un lado y liso en el otro lado.

#### Alunbrig 180 mg comprimidos recubiertos

Comprimido recubierto ovalado de blanco a blanquecino de 19 mm de largo, aproximadamente, con “U13” grabado en un lado y liso en el otro lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Alunbrig en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, que han sido tratados previamente con crizotinib.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Alunbrig lo debe instaurar y supervisar un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Antes de iniciar el tratamiento con Alunbrig se debe confirmar el estado de CPNM positivo para ALK. Para la selección de los pacientes con CPNM positivos para ALK es necesario un método validado de determinación de ALK (ver sección 5.1). La determinación de CPNM ALK positivo se debe realizar en laboratorios con competencia demostrada en la tecnología específica que se está utilizando.

### Posología

La dosis inicial recomendada de Alunbrig es de 90 mg una vez al día durante los primeros siete días y a continuación, 180 mg una vez al día.

Si el tratamiento con Alunbrig 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 siete días antes de aumentarla a la dosis previamente tolerada.

Si se olvida una dosis o si vomita tras la toma de la dosis, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada.

El tratamiento se debe continuar siempre que se observe beneficio clínico.

### Ajustes de dosis

Puede ser necesario interrumpir las dosis y/ o reducirlas en función de la tolerabilidad y seguridad de cada paciente.

La Tabla 1 resume los niveles de reducción de dosis de Alunbrig.

**Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de Alunbrig**

Dosis	Niveles de reducción de dosis		
	Primero	Segundo	Tercero
90 mg una vez al día (los primeros siete días)	reducir a 60 mg una vez al día	interrumpir de forma permanente	no procede
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

El tratamiento con Alunbrig se debe interrumpir de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día.

La Tabla 2 resume las recomendaciones de las modificaciones de dosis de Alunbrig para el tratamiento de las reacciones adversas:

**Tabla 2: Modificaciones recomendadas de dosis de Alunbrig por reacciones adversas**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si se produce durante los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial, a continuación, reanudar con la misma dosis y no aumentar a la dosis de 180 mg una vez al día.</li><li>• Si la EPI/neumonitis se produce después de los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial y, a continuación, reanudar con la misma dosis.</li><li>• Si la EPI/ neumonitis se vuelve a producir, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Alunbrig.</li></ul>
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si la EPI/neumonitis se produce durante los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial y, a continuación, reanudar con la siguiente dosis inferior descrita en la Tabla 1 y no aumentar a la dosis de 180 mg una vez al día.</li><li>• Si la EPI/neumonitis se produce después de los primeros siete días del tratamiento, se debe interrumpir Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial. Se debe reanudar el tratamiento con Alunbrig con la siguiente dosis inferior descrita en la Tabla 1.</li><li>• Si la EPI/neumonitis reaparece, se debe suspender el tratamiento con Alunbrig de forma permanente.</li></ul>
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se debe suspender el tratamiento con Alunbrig de forma permanente.</li></ul>
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (TAS $\geq$ 160 mmHg o TAD $\geq$ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o más de un tratamiento intensivo que el usado previamente)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que la hipertensión recupere el grado <math>\leq</math> 1 (TAS <math>&lt;</math> 140 mmHg y TAD <math>&lt;</math> 90 mmHg), reanudar a posteriori con la misma dosis.</li><li>• Si hipertensión de grado 3 reaparece, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que ésta pase a grado <math>\leq</math> 1, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.</li></ul>

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
	Hipertensión de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, indicada intervención de urgencia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que la hipertensión recupere el grado <math>\leq 1</math> (TAS &lt; 140 mmHg y TAD &lt; 90 mmHg), reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.</li> <li>• Si la hipertensión de grado 4 reaparece, se debe suspender el tratamiento con Alunbrig de forma permanente.</li> </ul>
Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 p.p.m.)	Bradicardia sintomática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo <math>\geq 60</math> p.p.m.</li> <li>• Si se identifica un medicamento concomitante que se conoce que produce bradicardia y se interrumpe su tratamiento o se ajusta su dosis, se debe reanudar el tratamiento con Alunbrig con la misma dosis una vez que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo <math>\geq 60</math> p.p.m.</li> <li>• Si no se identifica ningún medicamento concomitante que se conoce que produce bradicardia, o si estos medicamentos concomitantes no se interrumpan ni se modifica su dosis, se debe reanudar el tratamiento con Alunbrig con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 una vez que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo <math>\geq 60</math> p.p.m.</li> </ul>
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, indicada intervención de urgencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si se identifica un medicamento concomitante que produce bradicardia y se interrumpe o se ajusta su dosis, se debe reanudar el tratamiento con Alunbrig con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 una vez que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo <math>\geq 60</math> p.p.m., con monitorización frecuente cuando esté clínicamente indicado.</li> <li>• Se debe suspender el tratamiento con Alunbrig de forma permanente si no se identifica ningún medicamento concomitante que produzca bradicardia.</li> <li>• Se debe suspender el tratamiento con Alunbrig de forma permanente en caso de recurrencia.</li> </ul>

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Elevación de CPK	Elevación de CPK de grado 3 o 4 ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ ) con dolor o debilidad muscular de grado $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación de grado <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) de la elevación de CPK o del estado inicial, reanudar posteriormente con la misma dosis.</li> <li>Si la elevación de CPK de grado 3 o 4 se vuelve a producir con dolor o debilidad muscular de grado <math>\geq 2</math>, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación de grado <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) de la elevación de CPK o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.</li> </ul>
Elevación de la lipasa o amilasa	Elevación de la lipasa o amilasa de grado 3 ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación de grado <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>) o del estado inicial, reanudar a posteriori con la misma dosis.</li> <li>Si la elevación de la lipasa o amilasa de grado 3 reaparece, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación de grado <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>) o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.</li> </ul>
	Elevación de la lipasa o amilasa de grado 4 ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación de grado <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>), reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.</li> </ul>
Hepatotoxicidad	Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de grado $\geq 3$ ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ ) con bilirrubina $\leq 2 \times \text{LSN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial o un valor inferior o igual a <math>3 \times \text{LSN}</math>, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.</li> </ul>
	Elevación de ALT o AST de grado $\geq 2$ ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) con un aumento total de bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$ en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender de forma permanente el tratamiento con Alunbrig.</li> </ul>

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
Hiper glucemia	De grado 3 (> 250 mg/dl o 13,9 mmol/l) o superior	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si no se puede conseguir un control adecuado de la hiper glucemia con un tratamiento médico óptimo, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que se alcance el control de la hiper glucemia. Cuando el paciente se recupere, se puede reanudar el tratamiento con Alunbrig con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.</li> </ul>
Trastorno ocular	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación de grado 1 o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender de forma permanente el tratamiento con Alunbrig.</li> </ul>
Otras reacciones adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la misma dosis.</li> <li>Si reaparece con grado 3, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se deber interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.</li> <li>Si reaparece con grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial; reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.</li> </ul>
<p>p.p.m. = pulsaciones por minuto; CPK = creatina fosfoquinasa; TAD = tensión arterial diastólica; TAS = tensión arterial sistólica; LSN = límite superior de la normalidad</p>		

\*Clasificación basada en los Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute. Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos limitados de seguridad y eficacia de Alunbrig en pacientes de 65 años y mayores sugieren que en pacientes de edad avanzada no se requiere un ajuste de dosis (ver sección 4.8). No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años de edad.

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis de Alunbrig en pacientes con insuficiencia hepática leve (escala Child-Pugh clase A) o moderada (escala Child-Pugh clase B). Se recomienda utilizar una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros siete días y posteriormente, 120 mg una vez al día para los pacientes con insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh clase C) (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de dosis de Alunbrig en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (filtración glomerular estimada o FGe  $\geq 30$  ml/min). Se recomienda utilizar una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros siete días y posteriormente, 90 mg una vez al día para los pacientes con insuficiencia renal grave (FGe  $< 30$  ml/min) (ver sección 5.2). Se debe controlar de forma cuidadosa a los pacientes con insuficiencia renal grave en busca de la aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios que puedan indicar EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, etc.), en particular en la primera semana (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Alunbrig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Alunbrig se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua. Alunbrig se puede tomar con o sin alimentos.

El pomelo o el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración plasmática de brigatinib, por lo que se debe evitar (ver sección 4.5).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones pulmonares adversas

En pacientes tratados con Alunbrig se pueden producir reacciones pulmonares adversas mortales, potencialmente mortales o graves, que incluyen las que presentan características compatibles con la EPI/neumonitis (ver sección 4.8).

La mayoría de las reacciones pulmonares adversas se observaron durante los primeros siete días de tratamiento. Las reacciones pulmonares adversas de grado 1-2 se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis. La edad avanzada y un intervalo de tiempo más corto (inferior a siete días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de Alunbrig se asociaron de forma independiente con una mayor tasa de reacciones pulmonares adversas. Estos factores se deben considerar al iniciar un tratamiento con Alunbrig. Los pacientes con antecedentes de EPI o neumonitis inducida por medicamentos fueron excluidos en los ensayos pivotales.

Algunos pacientes experimentaron neumonitis más tarde en el tratamiento con Alunbrig.

Se debe controlar a los pacientes en busca de nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios (p. ej., disnea, tos, etc.), sobre todo en la primera semana de tratamiento. Se debe investigar de inmediato aquellos pacientes con empeoramiento de los síntomas respiratorios para evidenciar neumonitis. Si se sospecha neumonitis, se debe interrumpir la dosis de Alunbrig y el paciente se debe evaluar en busca de otras causas de los síntomas (p. ej., embolia pulmonar, evolución de tumor y neumonía infecciosa). La dosis se debe modificar en consecuencia (ver sección 4.2).

#### Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8).

Se debe controlar de manera regular la tensión arterial durante el tratamiento con Alunbrig. La hipertensión se debe tratar de acuerdo a las pautas habituales para controlar la tensión arterial. La frecuencia cardíaca se debe controlar de manera más frecuente en pacientes en los que el uso

concomitante de un medicamento que se conoce que produce bradicardia no se puede evitar. En caso de hipertensión grave ( $\geq$  grado 3), se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que la hipertensión pase a grado 1 o vuelva al estado inicial. La dosis se debe modificar en consecuencia (ver sección 4.2).

### Bradicardia

Se ha observado bradicardia en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8). Alunbrig se debe administrar con precaución en combinación con otros medicamentos que se conoce que producen bradicardia. Se debe monitorizar regularmente la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

Si se observa una bradicardia sintomática, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig y realizar una evaluación de los medicamentos concomitantes que se conoce que producen bradicardia. Tras la recuperación, se debe modificar la dosis en consecuencia (ver sección 4.2). En caso de bradicardia potencialmente mortal y si no se identifica ningún medicamento concomitante que pueda producirla o en caso de recurrencia, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig (ver sección 4.2).

### Trastornos visuales

Se ha producido reacciones adversas visuales en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma visual. Si se observa un empeoramiento o nuevos síntomas visuales graves, se debe realizar un examen oftalmológico y se considerará una reducción de dosis (ver sección 4.2).

### Elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK)

Se ha producido elevación de los niveles de CPK en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes que notifiquen cualquier dolor muscular, molestia o debilidad sin causa aparente. Se debe controlar de forma regular los niveles de CPK durante el tratamiento con Alunbrig. En función de la gravedad de la elevación de CPK, y si se asocia con dolor o debilidad muscular, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig y modificar la dosis de forma conveniente (ver sección 4.2).

### Elevación de las enzimas pancreáticas

Se ha producido elevación de la amilasa y lipasa en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8). Se deben controlar de forma regular la lipasa y la amilasa durante el tratamiento con Alunbrig. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig y modificar la dosis de forma conveniente (ver sección 4.2).

### Hepatotoxicidad

Se ha producido elevación de los niveles de enzimas hepáticas (aspartato·aminotransferasa, alanina·aminotransferasa) y bilirrubina en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8). 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 forma conveniente (ver sección 4.2).

### Hiperglucemia

Se ha producido elevación de los niveles de glucosa en suero en pacientes tratados con Alunbrig. Se debe analizar los niveles de glucosa en suero en ayunas antes del inicio del tratamiento con Alunbrig, y a partir de entonces controlar periódicamente. El tratamiento antihiper glucémico se debe iniciar u optimizar según sea necesario. Si no se puede alcanzar un control adecuado de la hiper glucemia con un tratamiento médico óptimo, se debe interrumpir el tratamiento con Alunbrig hasta que se alcance un



control adecuado de la hiperglucemia. Tras la recuperación, se puede considerar una reducción de dosis conforme a lo descrito en la Tabla 1 o suspender de forma permanente el tratamiento con Alunbrig.

#### Interacciones medicamentosas

Se debe evitar el uso concomitante de Alunbrig con inhibidores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar el uso concomitante de Alunbrig con inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de Alunbrig de 180 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg. Después de la interrupción del inhibidor potente de CYP3A, se reanuda el tratamiento con la dosis de Alunbrig que se toleraba antes de iniciar con el inhibidor potente de CYP3A.

Se debe evitar el uso concomitante de Alunbrig con inductores potentes y moderados de CYP3A (ver sección 4.5). Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, la dosis de Alunbrig se debe aumentar en incrementos de 30 mg tras 7 días de tratamiento con la dosis actual de Alunbrig tolerada, hasta un máximo del doble de la dosis de Alunbrig tolerada antes de iniciar con el inductor moderado de CYP3A. Después de la interrupción del inductor moderado de CYP3A, se reanuda el tratamiento de Alunbrig a la dosis tolerada previa al inicio del inductor moderado de CYP3A.

#### Fotosensibilidad y fotodermatosis

Se ha producido fotosensibilidad a la luz solar en pacientes tratados con Alunbrig (ver sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que eviten una exposición solar prolongada durante el tratamiento con Alunbrig y durante al menos 5 días tras la interrupción de este. Se debe indicar a los pacientes que usen sombreros y ropa de protección en exteriores, así como un protector solar para radiación ultravioleta A (UVA)/ultravioleta B (UVB) de amplio espectro y protector labial (FPS  $\geq$  30) para evitar quemaduras solares. Ante reacciones de fotosensibilidad graves ( $\geq$  grado 3), se debe suspender el tratamiento con Alunbrig hasta la recuperación del estado inicial. La dosis se debe modificar en consecuencia (ver sección 4.2).

#### Fertilidad

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo no hormonal durante el tratamiento con Alunbrig y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis. Se debe indicar a los hombres con una pareja femenina en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Alunbrig y al menos durante los 3 meses siguientes a la última dosis (ver sección 4.6).

#### 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.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 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 Alunbrig, incluidos, pero no limitados a ciertos antivirales (p. ej., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antifúngicos (p. ej., ketoconazol, voriconazol) y nefazodona. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de Alunbrig en un 50 %, aproximadamente (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, reanudar el tratamiento con Alunbrig con la dosis que se toleraba antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

Los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., diltiazem y verapamilo) pueden aumentar los niveles de AUC de brigatinib en un 40 %, aproximadamente, según simulaciones realizadas en un modelo farmacocinético fisiológico. No se requiere un ajuste de dosis de Alunbrig si se combina con inhibidores moderados de CYP3A. Se debe controlar regularmente a los pacientes cuando Alunbrig se administra en combinación con inhibidores moderados de CYP3A.

El pomelo o el zumo de pomelo también pueden aumentar la concentración plasmática de brigatinib, por lo que se debe evitar (ver sección 4.2).

#### Inhibidores de la 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 a brigatinib se reduce. No se requiere un ajuste de dosis durante la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8.

#### Inhibidores de gp-P 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 un ajuste de dosis de Alunbrig durante su administración concomitante con inhibidores de la gp-P y la BCRP.

#### Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de brigatinib

##### Inductores del 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. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A con Alunbrig, incluidos, pero no limitados a rifampicina, carbamazepina, fenitoina, 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. Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con Alunbrig, incluidos, pero no limitados a efavirenz, modafinilo, bosentán, etravirina y nafcilina. Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, la dosis de Alunbrig se debe aumentar en incrementos de 30 mg tras 7 días de tratamiento con la dosis actual de Alunbrig tolerada, hasta un máximo del doble de la dosis de Alunbrig tolerada antes de iniciar con el inductor moderado de CYP3A. Después de la interrupción del

inductor moderado de CYP3A, se reanuda el tratamiento de Alunbrig a la dosis tolerada previa al inicio del inductor moderado de CYP3A.

### Medicamentos que pueden ver alterada su concentración plasmática por brigatinib

#### Sustratos de CYP3A

Ensayos *in vitro* en hepatocitos han demostrado que brigatinib es un inductor de CYP3A4. En pacientes con cáncer, la administración concomitante de varias dosis de 180 mg de Alunbrig al día con una única dosis oral de 3 mg de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, reduce la  $C_{max}$  de midazolam en un 16 %, el  $AUC_{0-INF}$  en un 26 % y el  $AUC_{0-last}$  en un 30 %, en comparación con una dosis oral de 3 mg de midazolam administrada de forma independiente.

Brigatinib reduce la concentración plasmática de medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados principalmente por CYP3A. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de Alunbrig con sustratos de CYP3A con un estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, fentanilo, quinidina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus), ya que se puede reducir su eficacia.

Alunbrig también puede inducir otras enzimas y transportadores (p. ej., CYP2C o gp-P) a través de los mismos mecanismos encargados de la inducción de CYP3A (p. ej., la activación del receptor X de pregnano).

#### Sustratos transportadores

La administración concomitante de brigatinib con sustratos de gp-P (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), transportadores de cationes orgánicos (OCT1), proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos 1 (MATE1, por sus siglas en inglés), y 2K (MATE2K, por sus siglas en inglés) pueden aumentar su concentración plasmática. Se debe controlar regularmente a los pacientes cuando se administre Alunbrig de forma concomitante con sustratos de estos transportadores con un estrecho margen terapéutico (p. ej., digoxina, dabigatrán, metotrexato).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Se debe informar a las mujeres en edad fértil en tratamiento con Alunbrig que eviten quedarse embarazadas y a los hombres en tratamiento con Alunbrig que no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo no hormonal durante el tratamiento con Alunbrig y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis. Se debe indicar a los hombres con una pareja femenina en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Alunbrig y al menos durante los 3 meses siguientes a la última dosis.

### Embarazo

Alunbrig puede provocar daños en el feto si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No hay datos clínicos relativos al uso de Alunbrig en mujeres embarazadas. No debe utilizarse Alunbrig durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la madre requiera tratamiento con Alunbrig. Si Alunbrig se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si Alunbrig se excreta en la leche materna. Los datos disponibles no pueden excluir la posible excreción en la leche materna. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Alunbrig.

## Fertilidad

No se dispone de datos en humanos del efecto de Alunbrig en la fertilidad. Según estudios realizados en animales machos de toxicidad a dosis repetidas, Alunbrig puede reducir la fertilidad en hombres (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para la fertilidad en humanos.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Alunbrig sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Sin embargo, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas, ya que los pacientes pueden experimentar trastornos visuales, mareo o cansancio durante la administración de Alunbrig.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) notificadas en pacientes en tratamiento con Alunbrig con la pauta posológica recomendada fueron: elevación de AST, elevación de CPK, hiperglucemia, elevación de lipasa, hiperinsulinemia, diarrea, elevación de ALT, elevación de amilasa, anemia, náuseas, fatiga, hipofosfatemia, recuento de linfocitos disminuido, tos, fosfatasa alcalina elevada, erupción, TPPa elevado, mialgia, cefalea, hipertensión, disminución del recuento de leucocitos, disnea y vómitos.

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

#### Tabla de reacciones adversas

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Alunbrig en la pauta posológica recomendada en los tres estudios clínicos: un ensayo fase III (ALTA 1L) en pacientes con CPNM positivo para ALK no tratados previamente con un inhibidor de ALK (N = 136), un estudio de fase 2 (ALTA) en pacientes tratados con Alunbrig con CPNM positivo para ALK que previamente progresaron con crizotinib (N = 110) y un ensayo fase I/II de escalada de dosis/expansión en pacientes con neoplasias avanzadas (N = 28). En todos estos ensayos, la mediana de duración de la exposición en los pacientes que recibieron Alunbrig en la pauta posológica recomendada fue de 21, 8 meses.

Las reacciones adversas notificadas se presentan en la Tabla 3 y se muestran según el sistema de clasificación de órganos, término preferido y frecuencia. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada rango de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia.

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Alunbrig (según Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos o CTCAE, versión 4.03) en la pauta posológica de 180 mg (N = 274)**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas <sup>†</sup> (todos los grados)	Reacciones adversas (Grados 3 y 4)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía <sup>a,b</sup> Infección del tracto respiratorio superior	
	Frecuentes		Neumonía <sup>a</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Recuento de linfocitos disminuido TTPa elevado Recuento de leucocitos disminuido Recuento de neutrófilos disminuido	Recuento de linfocitos disminuido
	Frecuentes	Recuento de plaquetas disminuido	TTPa elevado Anemia
	Poco frecuentes		Recuento de neutrófilos disminuido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiper glucemia Hiperinsulinemia <sup>c</sup> Hipofosfatemia Hipomagnesemia Hiper calcemia Hiponatremia Hipocalcemia Apetito disminuido	
	Frecuentes		Hipofosfatemia Hiper glucemia Hiponatremia Hipocalcemia Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea <sup>d</sup> Neuropatía periférica <sup>e</sup> Mareos	
	Frecuentes	Deterioro de la memoria Disgeusia	Cefalea <sup>d</sup> Neuropatía periférica <sup>e</sup>
	Poco frecuentes		Mareo
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Trastornos visuales <sup>f</sup>	
	Frecuentes		Trastornos visuales <sup>f</sup>
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia <sup>g</sup> Intervalo QT prolongado Taquicardia <sup>h</sup> Palpitaciones	Electrocardiograma QT prolongado
	Poco frecuentes		Bradicardia <sup>g</sup>
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión <sup>i</sup>	Hipertensión <sup>i</sup>

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas<sup>†</sup> (todos los grados)</b>	<b>Reacciones adversas (Grados 3 y 4)</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos Disnea <sup>i</sup>	
	Frecuentes	Neumonitis <sup>k</sup>	Neumonitis <sup>k</sup> Disnea <sup>j</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Lipasa elevada Diarrea Amilasa elevada Náuseas Vómitos Dolor abdominal <sup>l</sup> Estreñimiento Estomatitis <sup>m</sup>	Lipasa elevada
	Frecuentes	Boca seca Dispepsia Flatulencias	Amilasa elevada Náuseas Dolor abdominal <sup>l</sup> Diarrea
	Poco frecuentes	Pancreatitis	Vómitos Estomatitis <sup>m</sup> Dispepsia Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	AST elevada ALT elevada Fosfatasa alcalina elevada	
	Frecuentes	Elevación de lactato-deshidrogenasa (LDH) Hiperbilirrubinemia	Elevación de ALT Elevación de AST Elevación de fosfatasa alcalina
	Poco frecuentes		Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción <sup>n</sup> Prurito <sup>o</sup>	
	Frecuentes	Piel seca Fotosensibilidad <sup>p</sup>	Erupción <sup>n</sup> Fotosensibilidad <sup>p</sup>
	Poco frecuentes		Piel seca Prurito <sup>o</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	CPK en sangre elevada Mialgia <sup>q</sup> Artralgia	CPK en sangre elevada
	Frecuentes	Dolor torácico musculoesquelético Dolor en las extremidades Rigidez musculoesquelética	
	Poco frecuentes		Dolor en las extremidades Dolor torácico musculoesquelético Mialgia <sup>q</sup>
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Creatinina en sangre elevada	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fatiga <sup>r</sup> Edema <sup>s</sup> Fiebre	
	Frecuentes	Dolor torácico no cardíaco Molestia en el pecho	Fatiga <sup>r</sup>

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas <sup>†</sup> (todos los grados)	Reacciones adversas (Grados 3 y 4)
		Dolor	
	Poco frecuentes		Fiebre Edema <sup>s</sup> Dolor torácico no cardíaco
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento del colesterol en sangre <sup>t</sup> Peso disminuido	
	Poco frecuentes		Peso disminuido

<sup>†</sup> Las frecuencias para RAM 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.

<sup>a</sup> Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía criptocócica, infección del tracto respiratorio inferior, infección vírica del tracto respiratorio inferior e infección pulmonar

<sup>b</sup> Incluye acontecimientos de grado 5

<sup>c</sup> Grado no aplicable

<sup>d</sup> Incluye cefalea, cefalea sinusal, molestias cefálicas, migrañas y cefalea tensional

<sup>e</sup> Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipostesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía periférica motora y polineuropatía, quemazón, neuralgia postherpética

<sup>f</sup> Incluye alteración visual de la percepción de profundidad, catarata, ceguera para los colores adquirida, diplopía, glaucoma, presión intraocular aumentada, edema macular, fotofobia, ftopsia, 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

<sup>g</sup> Incluye bradicardia y bradicardia sinusal

<sup>h</sup> Incluye taquicardia sinusal, taquicardia, taquicardia auricular, aumento de la frecuencia cardíaca

<sup>i</sup> Incluye aumento de la presión arterial, hipertensión diastólica, hipertensión, hipertensión sistólica

<sup>j</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo

<sup>k</sup> Incluye enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

<sup>l</sup> Incluye molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen y molestias epigástricas

<sup>m</sup> Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, úlcera de la boca y ampollas en la mucosa bucal

<sup>n</sup> 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 y urticaria, erupción medicamentosa, erupción epidérmica tóxica

<sup>o</sup> Incluye prurito, prurito alérgico, prurito generalizado, prurito genital, prurito vulvovaginal

<sup>p</sup> Incluye reacción de fotosensibilidad, erupción polimorfa luminica, dermatitis solar

<sup>q</sup> Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, rigidez muscular, contracciones musculares y molestias musculoesqueléticas

<sup>r</sup> Incluye astenia y fatiga

<sup>s</sup> 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

<sup>t</sup> Incluye elevación del colesterol en sangre, hipercolesterolemia

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones pulmonares adversas

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 o 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 el ensayo ALTA, el 6,4 % de los pacientes experimentaron reacciones pulmonares adversas de algún grado, incluidas EPI/neumonitis, neumonía y disnea, durante las fases iniciales del tratamiento (en nueve días, mediana de tiempo de inicio: 2 días); el 2,7 % de los pacientes manifestaron reacciones pulmonares adversas de grado 3-4 y un paciente (0,5 %) sufrió una neumonía mortal. Tras la aparición de reacciones pulmonares adversas de grado 1-2, el tratamiento con Alunbrig se interrumpió y después se reanudó, 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). Adicionalmente, el 2,3 % de los pacientes del ALTA

experimentaron neumonitis más tarde durante el tratamiento, y dos pacientes sufrieron una neumonía de grado 3 (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Población de edad avanzada

Se notificaron casos de reacción adversa pulmonar temprana en el 10,1 % de los pacientes de  $\geq 65$  años comparado con el 3,1 % de los pacientes de  $< 65$  años.

#### Hipertensión

Se notificaron casos de hipertensión en el 30 % de los pacientes tratados con Alunbrig 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 secciones 4.2 y 4.4).

#### 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 secciones 4.2 y 4.4).

#### 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 y cataratas.

La dosis se redujo por trastornos visuales en dos pacientes (0,7 %) tratados con la pauta posológica de 180 mg (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### 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.

#### Creatinfosfoquinasa (CPK) elevada

En los ensayos ALTA 1L y ALTA, se notificó elevación de CPK en el 64 % de los pacientes tratados con Alunbrig con la pauta posológica 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 secciones 4.2 y 4.4).

#### Enzimas pancreáticas elevadas

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 y 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 16 días y 29 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 secciones 4.2 y 4.4).

#### Enzimas hepáticas elevadas

La elevación de ALT y AST se notificó 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 secciones 4.2 y 4.4).

#### 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.

#### Fotosensibilidad y fotodermatosis

En un análisis combinado de siete ensayos clínicos con datos de 804 pacientes, tratados con distintas pautas posológicas de Alunbrig, se reportó fotosensibilidad y fotodermatosis en el 5,8 % de los pacientes y reacciones de grado 3-4 en el 0,7 % de los pacientes. Se redujo la dosis en el 0,4 % de los pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 800 400 188 o a través del sistema nacional de notificación del Instituto de Salud Pública de Chile.

### **4.9 Sobredosis**

No existe ningún antídoto específico para una sobredosis con Alunbrig. En caso de sobredosis, se debe vigilar de cerca al paciente en busca de reacciones adversas (ver sección 4.8) y proporcionar cuidados de soporte adecuados.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01ED04

#### Mecanismo de acción

Brigatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a ALK, el oncogén C-ROS 1 (ROS1) y el receptor 1 del factor insulínico de crecimiento (IGF-1R, por sus siglas en inglés). Brigatinib en ensayos *in vitro* e *in vivo* inhibe la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización descendente STAT3.

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 CPNM-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 Alunbrig en 123 pacientes con enfermedades malignas 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### ALTA 1L

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 leptomenígeas. 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).

A los pacientes del grupo de crizotinib que experimentaron una progresión de la enfermedad se les ofreció el cambio de tratamiento para recibir tratamiento con Alunbrig. Entre los 121 pacientes que fueron designados aleatoriamente al grupo de crizotinib y que interrumpieron el tratamiento del estudio en el momento del análisis final, 99 pacientes (82 %) recibieron posteriormente inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de ALK. 80 pacientes (66 %) que fueron designados aleatoriamente al grupo de crizotinib recibieron tratamiento posterior con Alunbrig, incluidos 65 pacientes (54 %) que cambiaron de tratamiento durante el estudio.

La variable primaria fue la tasa de supervivencia 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 intermedio, 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.

Se realizó un análisis intermedio especificado en el protocolo con fecha de corte el 28 de junio de 2019 con una mediana de la duración del seguimiento de 24,9 meses en el grupo de Alunbrig. La mediana de SLP según CRIC en la población ITT fue de 24 meses en el grupo de Alunbrig y de 11 meses en el grupo de crizotinib (HR = 0,49 [IC del 95 % (0,35, 0,68)],  $p < 0,0001$ ).

A continuación, se presentan los resultados del análisis final especificado en el protocolo con fecha del último contacto del último paciente del 29 de enero de 2021 realizado con una mediana de duración del seguimiento de 40,4 meses en el grupo de Alunbrig.

**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) <sup>a</sup>	40,4 (intervalo: 0,0–52,4)	15,2 (intervalo: 0,1–51,7)
<b>Parámetros principales de eficacia</b>		
<b>SLP (CRIC)</b>		
Número de pacientes con eventos, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Progresión de la enfermedad, n (%)	66 (48,2 %) <sup>b</sup>	88 (63,8 %) <sup>c</sup>
Muerte, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Mediana (en meses) (IC del 95 %)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,48 (0,35, 0,66)	
Valor de p de orden logarítmico <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Parámetros secundarios de eficacia</b>		
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (CRIC)</b>		
Respondedores, n (%) (IC del 95 %)	102 (74,5 %) (66,3, 81,5)	86 (62,3%) (53,7, 70,4)
Valor de p <sup>d,e</sup>	0,0330	
Respuesta completa, %	24,1 %	13,0 %
Respuesta parcial, %	50,4 %	49,3 %
<b>Duración de la respuesta confirmada (CRIC)</b>		
Mediana (meses) (IC del 95 %)	33,2 (22,1, NE)	13,8 (10,4, 22,1)
<b>Supervivencia global<sup>f</sup></b>		
Número de eventos, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Mediana (en meses) (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,81 (0,53, 1,22)	
Valor de p de orden logarítmico	0,3311	
Supervivencia global a los 36 meses	70,7 %	67,5 %

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

Los resultados de esta tabla se basan en el análisis final de eficacia con fecha del último contacto del último paciente del 29 de enero de 2021.

<sup>a</sup> Duración del seguimiento para todo el estudio

<sup>b</sup> Incluye 3 pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

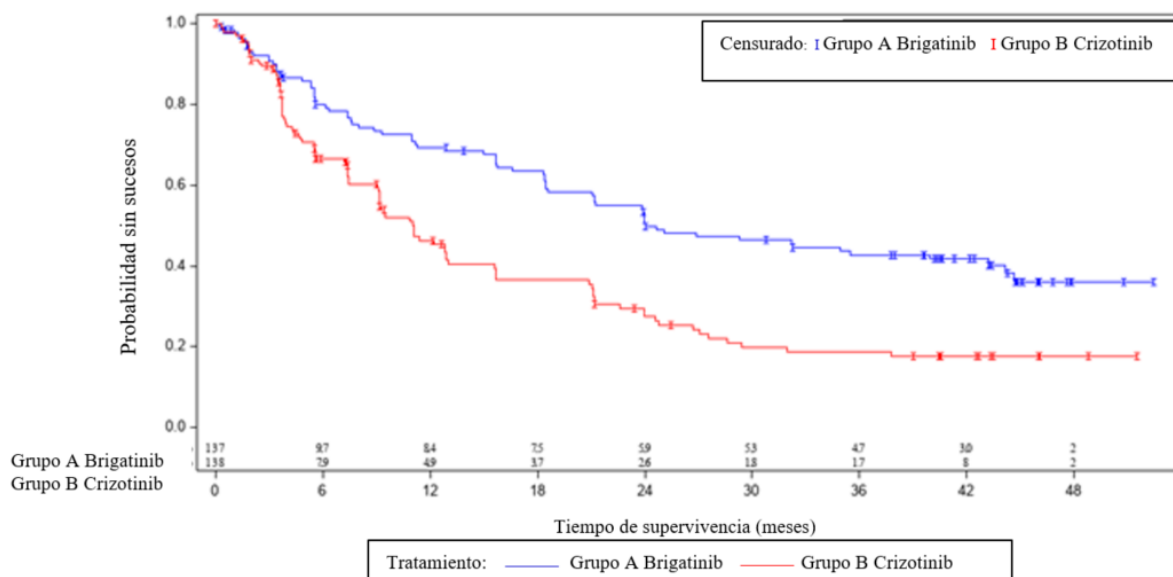
<sup>c</sup> Incluye 9 pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

<sup>d</sup> Estratificado por presencia de metástasis en el SNC y quimioterapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada para la prueba de orden logarítmico y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

<sup>e</sup> De una prueba de Cochran Mantel-Haenszel

<sup>f</sup> A los pacientes del grupo de crizotinib que experimentaron una progresión de la enfermedad se les ofreció el cambio de tratamiento para recibir tratamiento con Alunbrig

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por el CRIC en el ensayo ALTA 1L**



Los resultados de esta figura se basan en el análisis final de eficacia con fecha del último contacto del último paciente del 29 de enero de 2021.

En la Tabla 5 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 ( $\geq 10$  mm en el diámetro más largo) al inicio.

**Tabla 5: 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
<b>Tasa de respuesta objetiva intracraneal confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC del 95 %)	14 (77,8 %) (52,4, 93,6)	6 (26,1 %) (10,2, 48,4)
Valor de p <sup>a,b</sup>	0,0014	
Respuesta completa %	27,8 %	0,0
Respuesta parcial %	50,0 %	26,1 %
<b>Duración de la respuesta intracraneal confirmada<sup>c</sup></b>		
Mediana (meses) (IC del 95 %)	27,9 (5,7, NE)	9,2 (3,9, NE)
Parámetros de eficacia	Pacientes con alguna metástasis cerebral al inicio	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Tasa de respuesta objetiva intracraneal confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC del 95 %)	31 (66,0 %) (50,7, 79,1)	7 (14,3 %) (5,9, 27,2)
Valor de p <sup>a,b</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa (%)	44,7 %	2,0 %
Respuesta parcial (%)	21,3 %	12,2 %
<b>Duración de la respuesta intracraneal confirmada<sup>c</sup></b>		
Mediana (meses) (IC del 95 %)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, NE)

<b>SLP intracraneal<sup>d</sup></b>		
Número de pacientes con eventos, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Progresión de la enfermedad, n (%)	27 (57,4 %) <sup>e</sup>	32 (65,3 %) <sup>f</sup>
Muerte, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1 %)
Mediana (en meses) (IC del 95 %)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,29 (0,17, 0,51)	
Valor de p de orden logarítmico <sup>a</sup>	< 0,0001	

IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable. Los resultados de esta tabla se basan en el análisis final de eficacia con fecha del último contacto del último paciente del 29 de enero de 2021.

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> A partir de una prueba de Cochran Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> Incluye un paciente con radioterapia paliativa en el cerebro

<sup>f</sup> Incluye 3 pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

## ALTA

La seguridad y eficacia de Alunbrig se evaluaron en un ensayo aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico (ALTA) en 222 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK positivo que habían progresado al tratamiento con crizotinib. Los criterios de selección permitieron incluir pacientes con un reordenamiento de ALK documentado en base a una prueba validada, con un estado funcional ECOG de 0-2, y un tratamiento previo de quimioterapia. Adicionalmente, se incluyeron pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC), siempre que fueran neurológicamente estables y no requirieran un incremento de la dosis de corticosteroides. Se excluyó a los pacientes con historial de EPI intersticial o neumonitis relacionada con medicamentos.

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en una proporción 1:1 para administrarles 90 mg de Alunbrig una vez al día (pauta posológica de 90 mg, N = 112) o 180 mg de Alunbrig una vez al día con un periodo inicial de siete días a la dosis de 90 mg una vez al día (pauta posológica de 180 mg, N = 110). La mediana de duración de seguimiento fue de 22,9 meses. La aleatorización se estratificó en función de la metástasis cerebral (presente o ausente) y la mejor respuesta previa al tratamiento con crizotinib (respuesta completa o parcial, cualquier otra respuesta/desconocida).

La variable primaria fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés, versión 1.1), evaluada por el investigador. Otras variables medidas incluyeron la TRO confirmada según la evaluación realizada por un comité de revisión independiente (CRI); el tiempo de respuesta; la supervivencia libre de progresión (SLP); la duración de la respuesta (DR); la supervivencia global; la tasa de respuesta objetiva intracraneal (TRO) y duración de la respuesta intracraneal (DR) según la evaluación realizada por un IRC.

Las características de la enfermedad y los datos demográficos basales del ensayo ALTA fueron mediana de edad de 54 años (intervalo de 18 hasta 82 años, con un 23 % de 65 años y mayores), un 67 % caucásicos y un 31 % asiáticos, un 57 % mujeres, un 36 % con ECOG 0 y un 57 % con ECOG 1, un 7 % con ECOG 2, el 60 % no había fumado nunca, un 35 % exfumadores, un 5 % fumadores actuales, un 98 % estadio IV, un 97 % adenocarcinoma y un 74 % con quimioterapia previa. Las localizaciones más frecuentes de metástasis extratorácicas incluyeron un 69 % de metástasis cerebrales (de los cuales el 62 % había recibido un tratamiento previo de radiación cerebral), un 39 % óseo y un 26 % hepático.

Los resultados de eficacia obtenidos del análisis del ensayo ALTA se resumen en la Tabla 6. La Figura 2 muestra la curva del método Kaplan-Meier relativa a la SLP evaluada por el investigador.

**Tabla 6: Resultados de eficacia del ensayo ALTA (población del ITT)**

Parámetro de eficacia	Evaluación del investigador		Evaluación del CRI	
	Pauta de 90 mg* N = 112	Pauta de 180 mg† N = 110	Pauta de 90 mg* N = 112	Pauta de 180 mg† N = 110
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IC‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Tiempo de respuesta</b>				
Mediana (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC del 95 %	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
Mediana (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC del 95 %	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
<b>Supervivencia global</b>				
Mediana (meses)	29,5	34,1	N/A	N/A
IC del 95 %	(18,2; NE)	(27,7; NE)	N/A	N/A
Probabilidad de supervivencia a 12 meses (%)	70,3 %	80,1 %	N/A	N/A

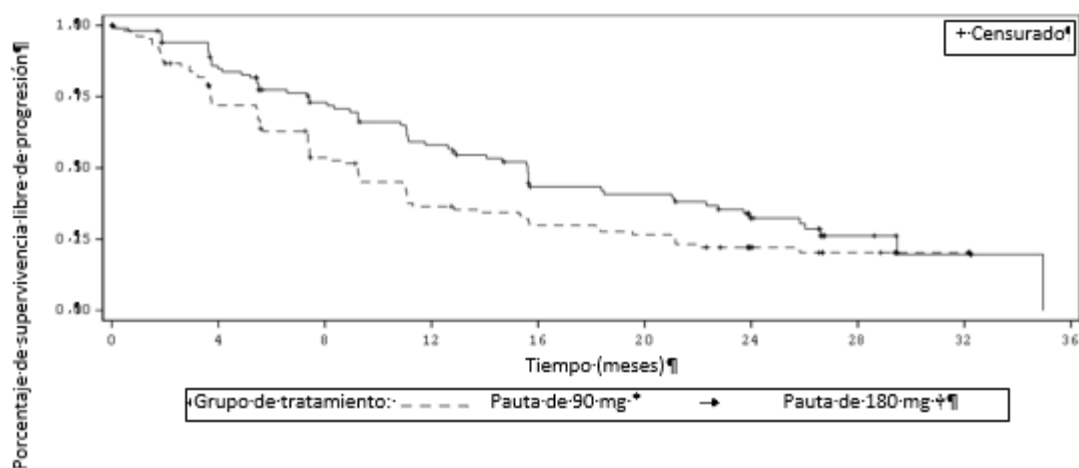
IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable; N/A = No aplicable

\* Pauta posológica de 90 mg una vez al día

† 180 mg una vez al día con un periodo de inicio de siete días a la dosis de 90 mg una vez al día

‡ El intervalo de confianza de la TRO evaluada por el investigador fue 97,5 %, y un 95 % de TRO evaluada por el CRI

**Figura 2: Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador: población ITT por grupo de tratamiento (ALTA)**



Abreviaturas: ITT = Intención de tratar

Nota: La supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha en la que se evidencia progresión de la enfermedad por primera vez o muerte del paciente, lo que ocurra primero.

\*Pauta posológica de 90 mg una vez al día

†180 mg una vez al día con un periodo de inicio de siete días a la dosis de 90 mg una vez al día

Las evaluaciones del CRI con respecto a la TRO intracraneal y la duración de la respuesta intracraneal de los pacientes del ensayo ALTA con metástasis cerebrales medibles ( $\geq 10$  mm en la medida del diámetro mayor) al inicio se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7: Eficacia intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio en el ensayo ALTA**

Parámetro de eficacia evaluado por el CRI	Pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio	
	Pauta de 90 mg* (N = 26)	Pauta de 180 mg† (N = 18)
<b>Tasa de respuesta objetiva intracraneal</b>		
(%)	50 %	67 %
IC del 95 %	(30, 70)	(41, 87)
<b>Tasa de control de la enfermedad intracraneal</b>		
(%)	85 %	83 %
IC del 95 %	(65, 96)	(59, 96)
<b>Duración de la respuesta intracraneal‡</b>		
Mediana (meses)	9,4	16,6
IC del 95 %	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

IC en % = Intervalo de confianza; NE = No estimable

\* Pauta posológica de 90 mg una vez al día

† 180 mg una vez al día con un periodo de inicio de siete días a una dosis de 90 mg una vez al día

‡ Entre las manifestaciones se incluyen la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal  $\geq 20$  % a partir del nadir o progresión inequívoca de las lesiones intracraneales no diana) o 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).

### Ensayo 101

En un estudio independiente de búsqueda de dosis, 25 pacientes con CPNM 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 SLP 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).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Alunbrig en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de pulmón (cáncer microcítico y no microcítico) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En el ensayo 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 une de forma moderada (91 %) a proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración. La tasa de concentración sangre- plasma es de 0,69. En los pacientes tratados con 180 mg de brigatinib una vez al día, la media geométrica relativa al volumen aparente de distribución ( $V_zF$ ) de brigatinib en el estado estacionario fue de 307 l, lo que indica una distribución moderada en tejidos.

### Biotransformación

En los ensayos *in vitro* se demostró que brigatinib se metaboliza principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, en menor medida por CYP3A5.

Después de la administración oral de una dosis única de 180 mg de [ $^{14}C$ ] brigatinib en voluntarios sanos, la N-desmetilación y la conjugación con cisteína fueron las dos vías de aclaramiento metabólico principales. 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. El brigatinib inalterado fue el componente radioactivo principal en circulación (92 %) junto con AP26123 (3,5 %), el principal metabolito que también se observó *in vitro*. En los pacientes en el estado estacionario el AUC en plasma de AP26123 fue de < 10 % de la exposición a brigatinib. En las pruebas de células y quinasas *in vitro*, el metabolito AP26123 inhibió la ALK con una potencia tres veces inferior, aproximadamente, a la de brigatinib.

### Eliminación

En los pacientes tratados con 180 mg de brigatinib, la media geométrica del aclaramiento oral aparente (CL/F) de brigatinib en el estado estacionario fue de 8,9 l/h y la mediana de semivida de eliminación en plasma fue de 24 h.

La principal vía de excreción de brigatinib son las heces. En seis voluntarios sanos de sexo masculino tratados con una dosis única oral de 180 mg de [ $^{14}C$ ] brigatinib, el 65 % de la dosis administrada se recuperó en las heces y el 25 % en la orina. El brigatinib inalterado representó el 41 % y el 86 % del total de radioactividad en las heces y en la orina, respectivamente, siendo el resto metabolitos.

### Poblaciones específicas

#### Insuficiencia hepática

Las propiedades farmacocinéticas de brigatinib se observaron en voluntarios sanos con una función hepática normal (N = 9), y en pacientes con una insuficiencia hepática leve (escala Child-Pugh clase A, N = 6), moderada (escala Child-Pugh clase B, N = 6) o grave (escala Child-Pugh clase C, N = 6). Las propiedades farmacocinéticas de brigatinib fueron similares en los voluntarios sanos con una función hepática normal y los pacientes con una insuficiencia hepática leve (escala Child-Pugh clase A) o moderada (escala Child-Pugh clase B). Los niveles de  $AUC_{0-INF}$  del fármaco libre fueron un 37 % superior en los pacientes con una insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh clase C) comparado con los voluntarios sanos con una función hepática normal (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

Las propiedades farmacocinéticas de brigatinib son similares en pacientes con una función renal normal y los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (IFG  $\geq$  30 ml/min) según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En un ensayo de farmacocinética, los niveles de  $AUC_{0-INF}$  del



fármaco libre fueron un 94 % superior en los pacientes con insuficiencia renal grave (IFG < 30 ml/min, N = 6) comparado con los pacientes con una función renal normal (IFG ≥ 90 ml/min, N = 8) (ver sección 4.2).

### Raza y sexo

Los análisis poblacionales de farmacocinética mostraron que la raza y el sexo no tienen efecto en las propiedades farmacocinéticas 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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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 darse efectos neurofuncionales o una prolongación del intervalo QT.

Las reacciones adversas observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínicos con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: sistema gastrointestinal, médula ósea, ojos, testículos, hígado, riñón, huesos y corazón. En general, estos efectos fueron reversibles durante el periodo de recuperación sin dosis; sin embargo, los efectos en los ojos y los testículos fueron una excepción notable, ya que no se produjo su recuperación.

En ensayos de toxicidad a dosis repetidas, se observaron cambios pulmonares (macrófagos alveolares espumosos) en monos con  $\geq 0,2$  veces los niveles de AUC en humanos; sin embargo, estos fueron mínimos y similares a los notificados como hallazgos generales en monos sin tratamiento previo, y no existían evidencias clínicas de dificultades respiratorias en estos monos.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con brigatinib.

Brigatinib no resultó mutagénico *in vitro* en las pruebas de mutación inversa bacteriana (Ames) o de anomalías cromosómicas de células de mamíferos; sin embargo, se produjo un ligero incremento del número de micronúcleos en el ensayo del micronúcleo de médula ósea de ratas. El mecanismo de la inducción de micronúcleos fue la segregación de cromosomas con anomalías (aneugenicidad) y no un efecto clastógeno en los cromosomas. Este efecto se observó en aproximadamente cinco veces la exposición humana a la dosis de 180 mg una vez al día.

Brigatinib puede dañar la fertilidad masculina. Se observó toxicidad testicular en los ensayos a dosis repetidas realizados en animales. En las ratas, los hallazgos incluían un peso inferior de los testículos, las glándulas seminales y la próstata, así como una degeneración tubular de los testículos; estos efectos no fueron reversibles durante el periodo de recuperación. En los monos, los hallazgos incluyeron una reducción del tamaño de los testículos y evidencia microscópica de hipoespermatogénesis; estos efectos fueron reversibles durante el periodo de recuperación. En general, estos efectos en los órganos reproductivos masculinos de las ratas y los monos se produjeron con una exposición  $\geq 0,2$  veces el AUC observado en pacientes a la dosis de 180 mg una vez al día. No se observó ningún efecto adverso en los órganos reproductivos femeninos en los estudios de toxicología realizados en ratas y monos.

En un ensayo para el desarrollo embriofetal en el que se administró a ratas gestantes dosis diarias de brigatinib durante la organogénesis, se observaron anomalías óseas relacionadas con las dosis bajas equivalentes a unas 0,7 veces la exposición humana de la AUC a la dosis de 180 mg una vez al día. Los hallazgos incluyeron letalidad embrional, reducción del crecimiento fetal y variaciones óseas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato c.s.p.  
Celulosa microcristalina  
Almidón glicolato de sodio (tipo A)  
Dióxido de silicio coloidal anhidro  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento polimérico Opadry II blanco:

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio  
Macrogol 3350  
Talco

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 25 ° C.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

#### Alunbrig 30 mg comprimidos recubiertos

Estuche de cartulina que contiene Blíster PVC– PCTFE/AL-(PVC), más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado. Contenido: 28, 56 o 112 comprimidos recubiertos.

#### Alunbrig 90 mg comprimidos recubiertos

Estuche de cartulina que contiene Blíster PVC– PCTFE/AL-(PVC), más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado. Contenido: 28 comprimidos recubiertos.

#### Alunbrig 180 mg comprimidos recubiertos

Estuche de cartulina que contiene Blíster PVC– PCTFE/AL-(PVC), más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado. Contenido: 28 comprimidos recubiertos.

#### Envase para el inicio del tratamiento Alunbrig 90 mg y 180 mg comprimidos recubiertos

Cada envase contiene una caja exterior con dos cajas dentro en las que se incluye lo siguiente:

- Alunbrig 90 mg comprimidos recubiertos.  
Estuche de cartulina que contiene Blíster PVC– PCTFE/AL-(PVC), más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado. Contenido: 7 comprimidos recubiertos.
- Alunbrig 180 mg comprimidos recubiertos.  
Estuche de cartulina que contiene 3 Blíster PVC– PCTFE/AL-(PVC), más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado. Contenido: 21 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fabricado por Penn Pharmaceutical Services Ltd. 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar, NP22 3AA Reino Unido.

Distribuido por Inversiones Perilogistics Ltda. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile.