

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de brigatinib.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 56 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de brigatinib.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 168 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de brigatinib.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido revestido por película contém 336 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película redondo, branco a esbranquiçado de aproximadamente 7 mm de diâmetro, com a gravação «U3» num dos lados e liso no outro.

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película oval, branco a esbranquiçado de aproximadamente 15 mm de comprimento, com a gravação «U7» num dos lados e liso no outro.

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película oval, branco a esbranquiçado de aproximadamente 19 mm de comprimento, com a gravação «U13» num dos lados e liso no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alunbrig em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) sem tratamento prévio com um inibidor da ALK.

Alunbrig em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados com crizotinib.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Alunbrig deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente na utilização de medicamentos antineoplásicos.

O estado de CPNPC ALK positivo deve ser conhecido antes do início da terapêutica com Alunbrig. É necessário um teste validado para a ALK para a seleção de doentes com CPNPC ALK-positivo (ver secção 5.1). A avaliação de CPNPC ALK-positivo deve ser efetuada por laboratórios com competência demonstrada na tecnologia específica utilizada.

Posologia

A dose inicial recomendada de Alunbrig é 90 mg uma vez por dia nos primeiros 7 dias, depois 180 mg uma vez por dia.

Se o tratamento com Alunbrig for interrompido durante 14 dias ou mais por motivos que não reações adversas, o tratamento deve ser retomado a 90 mg uma vez por dia durante 7 dias antes de aumentar a dose para a anteriormente tolerada.

Em caso de falha de uma dose ou em caso de vômitos após a toma de uma dose, não deve ser administrada uma dose adicional e a dose seguinte deve ser tomada na hora prevista.

O tratamento deve continuar enquanto for observado benefício clínico.

Ajustes posológicos

Pode ser necessária interrupção da dose e/ou redução da dose em função da segurança e tolerabilidade individuais.

Os níveis de redução da dose de Alunbrig são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Níveis recomendados de redução da dose de Alunbrig

Dose	Níveis de redução de dose		
	Primeiro	Segundo	Terceiro
90 mg uma vez por dia (primeiros 7 dias)	reduzir para 60 mg uma vez por dia	descontinuar permanentemente	não aplicável
180 mg uma vez por dia	reduzir para 120 mg uma vez por dia	reduzir para 90 mg uma vez por dia	reduzir para 60 mg uma vez por dia

O tratamento com Alunbrig deve ser permanentemente descontinuado caso o doente não consiga tolerar a dose de 60 mg uma vez por dia.

As recomendações para alterações da dose de Alunbrig para o tratamento de reações adversas são resumidas na Tabela 2.

Tabela 2: Alterações recomendadas da dose de Alunbrig devido a reações adversas

Reação adversa	Intensidade*	Alteração da dose
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Grau 1	<ul style="list-style-type: none">• Caso o evento ocorra durante os primeiros 7 dias de tratamento, suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida retomar no mesmo nível de dose e não escalar para 180 mg uma vez por dia.• Caso ocorra DPI/pneumonite depois dos primeiros 7 dias de tratamento, suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida, retomar no mesmo nível de dose.• Em caso de recidiva de DPI/pneumonite, descontinuar permanentemente Alunbrig.
	Grau 2	<ul style="list-style-type: none">• Caso a DPI/pneumonite ocorra durante os primeiros 7 dias de tratamento, suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida, retomar no nível de dose imediatamente inferior conforme descrito na Tabela 1 e não escalar para 180 mg uma vez por dia.• Caso a DPI/pneumonite ocorra depois dos primeiros 7 dias de tratamento, suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial. O tratamento com Alunbrig deve ser retomado no nível de dose imediatamente inferior conforme descrito na Tabela 1.• Em caso de recidiva de DPI/pneumonite, descontinuar permanentemente Alunbrig.
	Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar permanentemente Alunbrig.
Hipertensão	Hipertensão de Grau 3 (PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg, indicação de intervenção médica, de mais do que um medicamento anti-hipertensivo, ou indicação de terapêutica mais intensiva do que a usada previamente)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender Alunbrig até que os níveis de hipertensão tenham recuperado para o Grau \leq 1 (PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg), em seguida retomar na mesma dose.• Em caso de recidiva de hipertensão de Grau 3, suspender Alunbrig até à recuperação para o Grau \leq 1, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1 ou descontinuar permanentemente.
	Hipertensão de Grau 4 (consequências com risco de vida, indicação de intervenção urgente)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender Alunbrig até que os níveis de hipertensão tenham recuperado para o Grau \leq 1 (PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg), em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1 ou descontinuar permanentemente.• Em caso de recidiva de hipertensão de Grau 4, descontinuar permanentemente Alunbrig.

Reação adversa	Intensidade*	Alteração da dose
Bradicardia (frequência cardíaca inferior a 60 bpm)	Bradicardia sintomática	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender Alunbrig até recuperação para bradicardia assintomática ou frequência cardíaca em repouso de 60 bpm ou superior. • Se for identificada uma terapêutica concomitante responsável e esta for descontinuada, ou a sua dose for ajustada, retomar Alunbrig na mesma dose após recuperação para bradicardia assintomática ou frequência cardíaca em repouso de 60 bpm ou superior. • Descontinuar permanentemente Alunbrig se não for identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento ou se a terapêutica concomitante responsável não for descontinuada ou a sua dose não for alterada, retomar Alunbrig no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1, após recuperação para bradicardia assintomática ou para frequência cardíaca em repouso de 60 bpm ou superior.
	Bradicardia com consequências com risco de vida, com indicação de intervenção urgente	<ul style="list-style-type: none"> • Caso seja identificada uma terapêutica concomitante responsável e que tenha sido descontinuada ou a sua dose ajustada, retomar Alunbrig no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1, após recuperação para bradicardia assintomática ou para frequência cardíaca em repouso de 60 bpm ou superior, com monitorização frequente conforme clinicamente indicado. • Descontinuar permanentemente Alunbrig caso não seja identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento. • Descontinuar permanentemente Alunbrig em caso de recidiva.
Aumento da creatina fosfoquinase (CPK)	Aumento de Grau 3 ou 4 de CPK (> 5,0 x LSN) com dores musculares ou fraqueza muscular de Grau ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender Alunbrig até recuperação para um aumento de CPK de Grau ≤ 1 (≤ 2,5 x LSN) ou para a situação inicial, em seguida, retomar na mesma dose. • Em caso de recidiva de um aumento de Grau 3 ou 4 de CPK com dores musculares ou fraqueza muscular de Grau ≥ 2, suspender Alunbrig até recuperação para um aumento de CPK de Grau ≤ 1 (≤ 2,5 × LSN) ou para a situação inicial, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1.

Reação adversa	Intensidade*	Alteração da dose
Aumento de lípase ou amilase	Aumento de Grau 3 de lípase ou amilase ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Alunbrig até recuperação para Grau ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou para a situação inicial, em seguida retomar na mesma dose. Caso ocorra novamente um aumento de lípase ou amilase de Grau 3, suspender Alunbrig até recuperação para Grau ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou para a situação inicial, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1.
	Aumento de Grau 4 de lípase ou amilase ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Alunbrig até recuperação para Grau ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1.
Hepatotoxicidades	Aumento de Grau ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{LSN}$) de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) com bilirrubina $\leq 2 \times \text{LSN}$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, ou inferior, ou igual a $3 \times \text{LSN}$, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1.
	Aumento de Grau ≥ 2 ($> 3 \times \text{LSN}$) de ALT ou AST com elevação de bilirrubina total concomitante $> 2 \times \text{LSN}$ na ausência de colestase ou hemólise	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente Alunbrig.
Hiperglicemia	Para Grau 3 (superior a 250 mg/dl ou 13,9 mmol/l) ou superior	<ul style="list-style-type: none"> Caso não seja possível alcançar um controlo hiperglicémico adequado com tratamento médico, suspender Alunbrig até ser alcançado o controlo hiperglicémico adequado. Após recuperação, retomar Alunbrig na dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1 ou descontinuar permanentemente.
Perturbação visual	Grau 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Alunbrig até recuperação para Grau 1 ou para a situação inicial, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente Alunbrig.

Reação adversa	Intensidade*	Alteração da dose
Outras reações adversas	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida retomar no mesmo nível de dose. Caso o evento de Grau 3 ocorra novamente, suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1, ou descontinuar permanentemente.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1. Caso o evento de Grau 4 ocorra novamente, suspender Alunbrig até recuperação para a situação inicial, em seguida retomar no nível de dose imediatamente inferior de acordo com a Tabela 1, ou descontinuar permanentemente.
Bpm = batimentos por minuto; CPK = creatina fosfoquinase; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; LSN = limite superior ao normal.		

* Classificado de acordo com os Critérios terminológicos para acontecimentos adversos do Instituto Nacional Oncológico (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) Versão 4.0 (NCI CTCAE v4).

Populações especiais

Idosos

Os dados limitados de segurança e eficácia de Alunbrig em doentes com idade igual ou superior a 65 anos sugerem que não é necessário um ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 4.8). Não existem dados disponíveis nos doentes com mais de 85 anos de idade.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose de Alunbrig para doentes com compromisso hepático ligeiro (classe Child-Pugh A) ou compromisso hepático moderado (classe Child-Pugh B). É recomendada uma dose inicial reduzida de 60 mg uma vez por dia nos primeiros 7 dias, depois 120 mg uma vez por dia nos doentes com compromisso hepático grave (classe Child-Pugh C) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose de Alunbrig para os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min). É recomendada uma dose inicial reduzida de 60 mg uma vez por dia nos primeiros 7 dias, depois 90 mg uma vez por dia nos doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min) (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso renal grave devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a novos sintomas respiratórios ou agravamento dos sintomas anteriormente apresentados, que possam indicar DPI/pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, etc.), em especial na primeira semana de tratamento (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Alunbrig em doentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Alunbrig destina-se a via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e com água. Alunbrig pode ser tomado com ou sem alimentos.

A toranja ou o sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de brigatinib e deve ser evitada a sua ingestão (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas pulmonares

Reações adversas pulmonares graves, com risco de vida e fatais, incluindo reações que apresentam características consistentes com DPI/pneumonite, podem ocorrer em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8).

A maioria das reações adversas pulmonares foi observada nos primeiros 7 dias de tratamento. As reações adversas pulmonares de Grau 1-2 resolveram-se com interrupção do tratamento ou alteração da dose. A idade mais avançada e o intervalo mais curto (inferior a 7 dias) entre a última dose de crizotinib e a primeira dose de Alunbrig foram associados de forma independente a um aumento na incidência destas reações adversas pulmonares. Estes fatores devem ser considerados quando se inicia o tratamento com Alunbrig. Os doentes com histórico de DPI ou pneumonite induzida pelo medicamento foram excluídos dos ensaios principais.

Alguns doentes tiveram pneumonite numa fase mais tardia do tratamento com Alunbrig.

Os doentes devem ser monitorizados em relação a novos sintomas respiratórios ou agravamento dos sintomas anteriormente apresentados (por exemplo, dispneia, tosse, etc.), em especial na primeira semana de tratamento. A evidência de pneumonite em qualquer doente com agravamento dos sintomas respiratórios deve ser imediatamente investigada. Em caso de suspeita de pneumonite, a dose de Alunbrig deve ser suspensa e o doente deve ser avaliado relativamente a outras causas dos sintomas (por exemplo, embolia pulmonar, progressão do tumor e pneumonia infecciosa). A dose deve ser adequadamente alterada (ver secção 4.2).

Hipertensão

Ocorreu hipertensão em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8).

A pressão arterial deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com Alunbrig. A hipertensão deve ser tratada de acordo com as orientações padrão para controlo da pressão arterial. A frequência cardíaca deve ser monitorizada com maior frequência no caso dos doentes em que a utilização de terapêutica concomitante conhecida por causar bradicardia não possa ser evitada. Para hipertensão grave (\geq Grau 3), Alunbrig deve ser suspenso até que os níveis de hipertensão tenham recuperado para Grau 1 ou para a situação inicial. A dose deve ser adequadamente alterada (ver secção 4.2).

Bradicardia

Ocorreu bradicardia em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução quando Alunbrig for administrado em combinação com outros medicamentos conhecidos por causar bradicardia. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas regularmente.

Em caso de ocorrência de bradicardia sintomática, o tratamento com Alunbrig deve ser suspenso e os medicamentos concomitantes conhecidos por causar bradicardia devem ser avaliados. Após recuperação, a dose deve ser adequadamente alterada (ver secção 4.2). Em caso de bradicardia com risco de vida, caso não seja identificada qualquer medicação concomitante que contribua para a sintomatologia ou em caso de recidiva, o tratamento com Alunbrig deve ser descontinuado (ver secção 4.2).

Perturbação visual

Ocorreram reações adversas de perturbação visual em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a relatar quaisquer sintomas visuais. Para novos sintomas visuais ou agravamento dos sintomas anteriormente existentes, deve ser considerada uma avaliação oftalmológica e redução da dose (ver secção 4.2).

Aumento da creatina fosfoquinase (CPK)

Ocorreram aumentos da CPK em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a relatar quaisquer dores, sensibilidade ou fraqueza musculares sem motivo aparente. Os níveis de CPK devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com Alunbrig. Com base na gravidade do aumento da CPK, e se associada a dores musculares ou fraqueza muscular, o tratamento com Alunbrig deve ser suspenso e a dose deve ser adequadamente alterada (ver secção 4.2).

Aumento de enzimas pancreáticas

Ocorreram aumentos de lipase e amilase em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8). Os níveis de lipase e amilase devem ser monitorizadas regularmente durante o tratamento com Alunbrig. Com base na gravidade das alterações laboratoriais, o tratamento com Alunbrig deve ser suspenso e a dose deve ser adequadamente alterada (ver secção 4.2).

Hepatotoxicidade

Ocorreram aumentos de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT)) e bilirrubina em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8). A função hepática, incluindo AST, ALT e bilirrubina total devem ser avaliadas antes do início do tratamento com Alunbrig e depois a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento. Posteriormente, a monitorização deve ser realizada periodicamente. Com base na gravidade das alterações laboratoriais, o tratamento deve ser suspenso e a dose deve ser adequadamente alterada (ver secção 4.2).

Hiperglicemia

Ocorreram aumentos da glicose sérica em doentes tratados com Alunbrig. A glicose sérica em jejum deve ser avaliada antes do início do tratamento com Alunbrig e posteriormente monitorizada periodicamente. Os tratamentos anti-hiperglicémicos devem ser iniciados ou otimizados conforme necessário. Caso não seja possível alcançar um controlo hiperglicémico adequado com tratamento médico otimizado, o tratamento com Alunbrig deve ser suspenso até ser alcançado o controlo hiperglicémico adequado; após a recuperação, pode ser considerada a redução da dose conforme descrito na Tabela 1 ou Alunbrig pode ser permanentemente descontinuado.

Interações medicamentosas

A utilização concomitante de Alunbrig com inibidores potentes do CYP3A deve ser evitada. Caso não seja possível evitar a utilização de inibidores potentes do CYP3A, a dose de Alunbrig deve ser reduzida de 180 mg para 90 mg, ou de 90 mg para 60 mg. Após descontinuação de um inibidor potente do CYP3A, o tratamento com Alunbrig deve ser retomado na dose que era tolerada antes do início do tratamento com o inibidor potente do CYP3A.

A utilização concomitante de Alunbrig com indutores potentes e moderados do CYP3A deve ser evitada (ver secção 4.5). Caso não seja possível evitar a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A, a dose de Alunbrig pode ser aumentada em incrementos de 30 mg após 7 dias de tratamento com a dose de Alunbrig atual conforme tolerada, até um máximo de duas vezes a dose de Alunbrig que era tolerada antes do início do tratamento com o indutor moderado do CYP3A. Após

descontinuação de um indutor moderado do CYP3A, Alunbrig deverá ser retomado na dose que era tolerada antes do início do indutor moderado do CYP3A.

Fotossensibilidade e fotodermatose

Ocorreu fotossensibilidade à luz solar em doentes tratados com Alunbrig (ver secção 4.8). Os doentes deverão ser aconselhados a evitar a exposição prolongada ao sol enquanto estiverem a tomar Alunbrig e durante pelo menos 5 dias após descontinuação do tratamento. Quando em ambiente exterior, os doentes deverão ser aconselhados a usar chapéu e roupa de proteção, bem como um protetor solar de espectro alargado Ultravioleta A (UVA)/Ultravioleta B (UVB) e bálsamo labial (SPF \geq 30) para ajudar a proteger contra uma possível queimadura solar. Para reações de fotossensibilidade severas (\geq Grau 3), a toma de Alunbrig deverá ser suspensa até recuperação para níveis da situação inicial. A dose deverá ser adequadamente alterada (ver secção 4.2).

Fertilidade

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos não hormonais eficazes durante o tratamento com Alunbrig e durante pelo menos 4 meses após a última toma. Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última toma de Alunbrig (ver secção 4.6).

Lactose

Alunbrig contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Agentes que podem aumentar a concentração plasmática de brigatinib

Inibidores do CYP3A

Estudos *in vitro* demonstraram que brigatinib é um substrato do CYP3A4/5. Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de doses múltiplas de 200 mg duas vezes por dia de itraconazol, um inibidor potente do CYP3A, com uma dose única de 90 mg de brigatinib aumentou a $C_{\text{máx}}$ em 21%, $AUC_{0-\text{INF}}$ em 101% (2 vezes) e a AUC_{0-120} em 82% (< 2 vezes) de brigatinib, em relação a uma dose de 90 mg de brigatinib administrada isoladamente. A utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A com Alunbrig, incluindo mas não limitado a determinados medicamentos antivirais (por exemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por exemplo, claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antifúngicos (por exemplo, cetaconazol, voriconazol) e nefazodona, deverá ser evitada. Caso não seja possível evitar a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A, a dose de Alunbrig deve ser reduzida em 50% (isto é, 180 mg para 90 mg ou de 90 mg para 60 mg). Após descontinuação de um inibidor potente do CYP3A, Alunbrig deve ser retomado na dose tolerada antes do início da toma do inibidor potente do CYP3A.

Os inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, diltiazem e verapamil) podem aumentar a AUC de brigatinib em aproximadamente 40%, com base nas simulações de um modelo farmacocinético de base fisiológica. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Alunbrig quando em combinação com inibidores moderados do CYP3A. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quando Alunbrig é coadministrado com inibidores moderados do CYP3A.

A toranja ou o sumo de toranja podem também aumentar a concentração plasmática de brigatinib e deve ser evitada a sua ingestão (ver secção 4.2).

Inibidores do CYP2C8

Estudos *in vitro* demonstraram que brigatinib é um substrato do CYP2C8. Em indivíduos saudáveis, a coadministração de doses múltiplas de 600 mg duas vezes por dia de genfibrozil, um inibidor potente do CYP2C8, com uma dose única de 90 mg de brigatinib aumentou a $C_{máx}$ em 41%, AUC_{0-INF} em 12% e a AUC_{0-120} em 15% de brigatinib, em relação a uma dose de 90 mg de brigatinib administrada isoladamente. O efeito de genfibrozil na farmacocinética de brigatinib não é clinicamente relevante e o mecanismo subjacente para a menor exposição de brigatinib não é conhecido. Não é necessário ajuste da dose durante a coadministração com inibidores potentes do CYP2C8.

Inibidores de P-gp e BCRP

Brigatinib é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) *in vitro*. Dado que brigatinib demonstra elevada solubilidade e elevada permeabilidade, não é esperado que a inibição da P-gp e da BCRP resulte em alterações clinicamente relevantes na exposição sistémica de brigatinib. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Alunbrig durante a coadministração de inibidores da P-gp e BCRP.

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de brigatinib

Indutores do CYP3A

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de múltiplas doses de 600 mg diárias de rifampicina, um inibidor potente do CYP3A, com uma dose única de 180 mg de brigatinib diminuiu a $C_{máx}$ em 60%, AUC_{0-INF} em 80% (5 vezes) e a AUC_{0-120} em 80% (5 vezes) de brigatinib, relativamente a uma dose de 180 mg de brigatinib administrada isoladamente. A utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A com Alunbrig, incluindo mas não limitado a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital e hipericão, deve ser evitada.

Os inibidores moderados do CYP3A podem diminuir a AUC de brigatinib em aproximadamente 50%, com base nas simulações de um modelo farmacocinético de base fisiológica. A utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A com Alunbrig, incluindo mas não limitado a efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina e nafcilina, deve ser evitada. Caso não seja possível evitar a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A, a dose de Alunbrig pode ser aumentada em incrementos de 30 mg após 7 dias de tratamento com a dose de Alunbrig atual conforme tolerada, até um máximo de duas vezes a dose de Alunbrig que era tolerada antes do início do tratamento com o indutor moderado do CYP3A. Após descontinuação de um indutor moderado do CYP3A, Alunbrig deverá ser retomado na dose que era tolerada antes do início do indutor moderado do CYP3A.

Agentes que podem ter as concentrações plasmáticas alteradas pelo brigatinib

Substratos do CYP3A

Estudos *in vitro* em hepatócitos demonstraram que brigatinib é um indutor do CYP3A4. Em doentes com cancro, a coadministração de várias doses diárias de 180 mg de Alunbrig com uma dose oral única de 3 mg de midazolam, um substrato sensível do CYP3A, diminuiu a $C_{máx}$ do midazolam em 16%, AUC_{0-INF} em 26% e $AUC_{0-últ.}$ em 30%, relativo a uma dose oral de 3 mg de midazolam administrada isoladamente. Brigatinib reduz as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que sejam predominantemente metabolizados pelo CYP3A. Desta forma, a coadministração de Alunbrig com substratos do CYP3A com um índice terapêutico estreito (por exemplo, alfentanilo, fentanilo, quinidina, ciclosporina, sirolímus, tacrolímus) deve ser evitada uma vez que a sua eficácia pode ser reduzida.

Alunbrig pode também induzir outras enzimas e transportadores (por exemplo, CYP2C, P-gp) através dos mesmos mecanismos responsáveis pela indução do CYP3A (por exemplo, ativação do recetor pregnano X).

Substratos de transportadores

A coadministração de brigatinib com substratos da P-gp (por exemplo, digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina), da BCRP (por exemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), do transportador catiónico orgânico 1 (OCT1), da proteína de extrusão 1 de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1) e 2K (MATE2K), pode aumentar as suas concentrações plasmáticas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando Alunbrig é coadministrado com substratos destes transportadores com um índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina, dabigatran, metotrexato).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres em idade fértil que estejam a ser tratadas com Alunbrig devem ser aconselhadas a não engravidar e os homens que estiverem a ser tratados com Alunbrig devem ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar contraceptivos não hormonais eficazes durante o tratamento com Alunbrig e durante pelo menos 4 meses após a toma da última dose. Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a toma da última dose de Alunbrig.

Gravidez

Alunbrig pode causar danos no feto quando administrado a uma mulher grávida. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não existem dados sobre a utilização de Alunbrig em mulheres grávidas. Alunbrig não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento. Se Alunbrig for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, a doente deve ser informada acerca do possível risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Alunbrig é excretado no leite humano. Os dados disponíveis não podem excluir a possível excreção no leite humano. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Alunbrig.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Alunbrig na fertilidade. Com base em estudos de toxicidade de dose repetida em animais do sexo masculino, Alunbrig pode causar uma diminuição na fertilidade em machos (ver secção 5.3). A relevância clínica destes resultados na fertilidade humana é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Alunbrig sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. No entanto, recomenda-se precaução na condução e utilização de máquinas já que os doentes podem apresentar perturbações visuais, tonturas ou fadiga enquanto tomam Alunbrig.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 25\%$) notificadas em doentes tratados com Alunbrig no regime posológico recomendado foram aumento de AST, aumento de CPK, hiperglicemia, lipase aumentada, hiperinsulinemia, diarreia, aumento de ALT, amilase aumentada, anemia, náuseas, fadiga, hipofosfatemia, diminuição na contagem de linfócitos, tosse, fosfatase alcalina aumentada, erupção cutânea, aumento da aPTT, mialgia, dor de cabeça, hipertensão, diminuição da contagem de glóbulos brancos, dispneia e vômitos.

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas ($\geq 2\%$) em doentes tratados com Alunbrig no regime posológico recomendado, com exceção dos eventos relacionados com progressão da neoplasia, foram pneumonia, pneumonite, dispneia e pirexia.

Lista tabelar de reações adversas

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a Alunbrig no regime posológico recomendado em três ensaios clínicos: um ensaio de Fase 3 (ALTA 1L) em doentes com CPNPC avançado, ALK positivo, sem tratamento prévio com um inibidor da ALK (N = 136), um ensaio de Fase 2 (ALTA) em doentes tratados com Alunbrig com CPNPC avançado, ALK positivo, previamente tratados com crizotinib (N = 110) e um ensaio de fase 1/2 de escalonamento/expansão da dose em doentes com neoplasias malignas avançadas (N = 28). Nestes estudos, a duração mediana da exposição em doentes a receber Alunbrig no regime posológico recomendado foi de 21,8 meses.

As reações adversas notificadas são apresentadas na Tabela 3 e estão listadas por classe de sistema de órgãos, termo preferencial e frequência. As categorias de frequência são muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem de frequência.

Tabela 3: Reações adversas notificadas nos doentes tratados com Alunbrig (de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCEA) versão 4.03) no regime de 180 mg (N = 274).

Classe de Sistema de Órgãos	Categoria da frequência	Reações adversas† todos os graus	Reações adversas grau 3-4
Infecções e infestações	Muito frequente	Pneumonia ^{a,b} Infecções do trato respiratório superior	
	Frequente		Pneumonia ^a
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequente	Anemia Diminuição da contagem de linfócitos Aumento da aPTT Diminuição da contagem de glóbulos brancos Diminuição da contagem de neutrófilos	Diminuição da contagem de linfócitos
	Frequente	Diminuição da contagem de plaquetas	Aumento da aPTT Anemia
	Pouco frequente		Diminuição da contagem de neutrófilos

Classe de Sistema de Órgãos	Categoria da frequência	Reações adversas† todos os graus	Reações adversas grau 3-4
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequente	Hiperglicemia Hiperinsulinemia ^e Hipofosfatemia Hipomagnesemia Hipercalcemia Hiponatremia Hipocalcemia Diminuição do apetite	
	Frequente		Hipofosfatemia Hiperglicemia Hiponatremia Hipocalcemia Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Insónias	
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Dor de cabeça ^d Neuropatia periférica ^e Tonturas	
	Frequente	Deficiência da memória Disguesia	Dor de cabeça ^d Neuropatia periférica ^e
	Pouco frequente		Tonturas
Afeções oculares	Muito frequente	Perturbação visual ^f	
	Frequente		Perturbação visual ^f
Cardiopatias	Frequente	Bradicardia ^g Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma Taquicardia ^h Palpitações	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma
	Pouco frequente		Bradicardia ^g
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão ⁱ	Hipertensão ⁱ
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse Dispneia ^j	
	Frequente	Pneumonite ^k	Pneumonite ^k Dispneia ^j

Classe de Sistema de Órgãos	Categoria da frequência	Reações adversas† todos os graus	Reações adversas grau 3-4
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Lípase aumentada Diarreia Amílase aumentada Náuseas Vômitos Dores abdominais ^l Obstipação Estomatite ^m	Lípase aumentada
	Frequente	Boca seca Dispepsia Flatulência	Amílase aumentada Náuseas Dor abdominal ^l Diarreia
	Pouco frequente	Pancreatite	Vômitos Estomatite ^m Dispepsia Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	AST aumentada ALT aumentada Fosfatase alcalina aumentada	
	Frequente	Lactato desidrogenase no sangue aumentada Hiperbilirrubinemia	ALT aumentada AST aumentada Fosfatase alcalina aumentada
	Pouco frequente		Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea ⁿ Prurido ^o	
	Frequente	Pele seca Reação de fotossensibilidade ^p	Erupção cutânea ⁿ Reação de fotossensibilidade ^p
	Pouco frequente		Pele seca Prurido ^o
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequente	CPK no sangue aumentada Mialgia ^q Artralgia	CPK no sangue aumentada
	Frequente	Dor torácica musculoesquelética Dor nas extremidades Rigidez musculoesquelética	
	Pouco frequente		Dor nas extremidades Dor torácica musculoesquelética Mialgia ^q
Doenças renais e urinárias	Muito frequente	Creatinina no sangue aumentada	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Fadiga ^r Edema ^s Pirexia	
	Frequente	Dor torácica não cardíaca Mal-estar torácico Dor	Fadiga ^r
	Pouco frequente		Pirexia Edema ^s Dor torácica não cardíaca

Classe de Sistema de Órgãos	Categoria da frequência	Reações adversas† todos os graus	Reações adversas grau 3-4
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Colesterolemia aumentada † Perda de peso	
	Pouco frequente		Perda de peso

† As frequências para os termos de RAM associadas a alterações laboratoriais químicas e hematológicas foram determinadas com base na frequência das alterações laboratoriais anômalas em relação à situação inicial.

^a Inclui pneumonia atípica, pneumonia, pneumonia por aspiração, pneumonia criptocócica, infecção do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório inferior, infecção pulmonar

^b Inclui eventos de Grau 5

^c Grau não aplicável

^d Inclui dor de cabeça, dor de cabeça de sinusopatia, desconforto na cabeça, enxaqueca, dor de cabeça por tensão

^e Inclui parestesia, neuropatia sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, neuropatia motora periférica, polineuropatia, sensação de ardor, nevralgia pós-herpética

^f Inclui alteração da percepção de profundidade visual, cataratas, daltonismo adquirido, diplopia, glaucoma, aumento da pressão intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema da retina, visão turva, redução da acuidade visual, defeito do campo visual, insuficiência visual, descolamento de vítreo, moscas volantes, amaurose fugaz

^g Inclui bradicardia, bradicardia sinusal

^h Inclui taquicardia sinusal, taquicardia, taquicardia auricular, aumento da frequência cardíaca

ⁱ Inclui aumento da pressão arterial, hipertensão diastólica, hipertensão, hipertensão sistólica

^j Inclui dispneia, dispneia de esforço

^k Inclui doença pulmonar intersticial, pneumonite

^l Inclui desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, dor na parte inferior do abdômen, dor na parte superior do abdômen, desconforto epigástrico

^m Inclui estomatite aftosa, estomatite, úlcera aftosa, ulceração da boca, formação de bolhas na mucosa bucal

ⁿ Inclui dermatite acneiforme, eritema, erupção esfoliativa, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção pruriginosa, erupção pustulosa, dermatite, dermatite alérgica, dermatite de contacto, eritema generalizado, erupção folicular, urticária, erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica

^o Inclui prurido, prurido alérgico, prurido generalizado, prurido genital, prurido vulvovaginal

^p Inclui reações de fotossensibilidade, erupção polimórfica à luz, dermatite solar

^q Inclui dor musculoesquelética, mialgia, espasmos musculares, rigidez muscular, espasmos musculares, desconforto musculoesquelético

^r Inclui astenia, fadiga

^s Inclui edema nas pálpebras, edema da face, edema periférico, edema periorbital, inchaço da face, edema generalizado, inchaço periférico, angioedema, inchaço nos lábios, inchaço periorbital, inchaço da pele, inchaço nas pálpebras

^t Inclui aumento do colesterol no sangue, aumento da hipercolesterolemia

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas pulmonares

No estudo ALTA 1L, 2,9% dos doentes desenvolveram DPI/pneumonite de qualquer grau no início do tratamento (nos primeiros 8 dias), sendo que 2,2% dos doentes desenvolveram DPI/pneumonite de Grau 3-4. Não existiram casos fatais resultantes de DPI/pneumonite. Adicionalmente, 3,7% dos doentes desenvolveram pneumonite numa fase mais tardia do tratamento.

No estudo ALTA, 6,4% dos doentes desenvolveram reações adversas pulmonares de qualquer grau, incluindo DPI/pneumonite, pneumonia e dispneia, no início do tratamento (nos primeiros 9 dias, mediana do tempo até ao início dos sintomas: 2 dias); 2,7% dos doentes tiveram reações adversas pulmonares de Grau 3-4 e 1 doente (0,5%) teve pneumonia fatal. Na sequência das reações adversas pulmonares de Grau 1-2, o tratamento com Alunbrig foi interrompido e depois reiniciado ou a dose foi reduzida. As reações adversas pulmonares em fase inicial ocorreram também no estudo de escalonamento de dose em doentes (N = 137) (Estudo 101) incluindo três casos fatais (hipoxia, síndrome de sofrimento respiratório agudo e pneumonia).

Adicionalmente, 2,3% dos doentes no ALTA desenvolveram pneumonite numa fase mais tardia do tratamento, tendo 2 doentes pneumonite de Grau 3 (ver secções 4.2 e 4.4).

Idosos

Foi notificada reação adversa pulmonar em fase inicial em 10,1% dos doentes com ≥ 65 anos de idade em comparação com 3,1% dos doentes com < 65 anos de idade.

Hipertensão

Foi notificada hipertensão em 30% dos doentes tratados com Alunbrig no regime de 180 mg tendo 11% hipertensão de Grau 3. A redução da dose devido à hipertensão ocorreu em 1,5% no regime de 180 mg. A pressão arterial sistólica e diastólica média, em todos os doentes, aumentou ao longo do tempo (ver secções 4.2 e 4.4).

Bradycardia

Foi notificada bradicardia em 8,4% dos doentes tratados com Alunbrig no regime de 180 mg.

Foram notificadas frequências cardíacas inferiores a 50 batimentos por minuto (bpm) em 8,4% dos doentes no regime de 180 mg. (ver secções 4.2 e 4.4).

Perturbação visual

Foram notificadas reações adversas de perturbação visual em 14% dos doentes tratados com Alunbrig no regime de 180 mg. Destas, foram notificadas três reações adversas de grau 3 (1,1%) incluindo edema macular e cataratas.

Ocorreu redução da dose devido a perturbação visual em dois doentes (0,7%) no regime de 180 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

Neuropatia periférica

Foram notificadas reações adversas de neuropatia periférica em 20% dos doentes tratados no regime de 180 mg. Trinta e três por cento dos doentes tiveram resolução de todas as reações adversas de neuropatia periférica. A duração mediana das reações adversas de neuropatia periférica foi de 6,6 meses, com uma duração máxima de 28,9 meses.

Aumento de creatina fosfoquinase (CPK)

Nos estudos ALTA 1L e ALTA, foram notificados aumentos de CPK em 64% dos doentes tratados com Alunbrig no regime de 180 mg. A incidência de aumentos de Grau 3-4 de CPK foi de 18%. A mediana do tempo até ao início do aumento de CPK foi de 28 dias.

Ocorreu redução da dose devido ao aumento de CPK em 10% dos doentes no regime de 180 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

Aumento das enzimas pancreáticas

Foram notificadas reações adversas de amilase e lipase aumentadas em 47% e 54% dos doentes tratados com Alunbrig, respetivamente, no regime de 180 mg. A incidência de aumentos de Grau 3 e 4 de amilase e lipase foi de 7,7% e 15%, respetivamente. A mediana do tempo até ao início de aumento de amilase e aumento de lipase foi de 16 dias e 29 dias, respetivamente.

Ocorreu redução da dose devido ao aumento de lipase e ao aumento de amilase em 4,7% e 2,9% dos doentes, respetivamente, no regime de 180 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

Aumento das enzimas hepáticas

Foram notificados aumentos de ALT e AST em 49% e 68% dos doentes tratados com Alunbrig, respetivamente, no regime de 180 mg. Para aumentos de Grau 3 e 4, as incidências de ALT e AST foram de 4,7% e 3,6%, respetivamente.

Ocorreu redução da dose devido ao aumento de ALT e AST em 0,7% e 1,1% dos doentes, respetivamente, no regime de 180 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

Hiperglicemia

Observou-se hiperglicemia em 61% dos doentes. Em 6,6% dos doentes foram notificados casos de hiperglicemia de Grau 3.

Não ocorreram reduções de dose nos doentes devido a hiperglicemia.

Fotosensibilidade e fotodermatose

Uma análise agrupada de sete ensaios clínicos com dados de 804 doentes, tratados com Alunbrig em diferentes regimes posológicos, demonstrou que foi notificada fotossensibilidade e fotodermatose em 5,8% dos doentes e ocorreu Grau 3-4 em 0,7% dos doentes. Ocorreu redução da dose em 0,4% dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Alunbrig. Em caso de sobredosagem, o doente deverá ser monitorizado relativamente à ocorrência de reações adversas (ver secção 4.8) e deverá ser instituído o tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidores da proteína cinase, Código ATC: L01ED04

Mecanismo de ação

Brigatinib é um inibidor da tirosina cinase dirigido à ALK, ao oncogene c-ros 1 (ROS1) e ao recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF -1R). Brigatinib inibiu a autofosforilação da ALK e a fosforilação mediada pela ALK do transdutor de sinal STAT3 em ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Brigatinib inibiu a proliferação *in vitro* de linhas celulares que expressam as proteínas de fusão EML4-ALK e NPM-ALK e demonstrou inibição dependente da dose do crescimento do xenotransplante do CPNPC EML4-ALK-positivo em ratinhos. Brigatinib inibiu a viabilidade *in vitro* e *in vivo* de células que expressam formas mutantes de EML4-ALK associadas à resistência a inibidores da ALK, incluindo a G1202R e a L1196M.

Eletrofisiologia cardíaca

No Estudo 101, o potencial de prolongamento do intervalo QT de Alunbrig foi avaliado em 123 doentes com doenças oncológicas avançadas após doses de brigatinib de 30 mg a 240 mg, uma vez por dia. A alteração do QTcF média máxima (QT corrigida pelo método Fridericia) desde a avaliação inicial foi inferior a 10 msec. Uma análise da exposição-QT sugeriu não haver prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo ALTA 1L

A segurança e eficácia de Alunbrig foram avaliadas num ensaio aleatorizado (1:1), aberto, multicêntrico (estudo ALTA 1L) em 275 doentes adultos com CPNPC avançado, ALK-positivo, que não receberam tratamento prévio com inibidor da ALK. Os critérios de elegibilidade permitiram a inclusão de doentes com rearranjo ALK documentado por um método de avaliação padrão local e estado de desempenho ECOG de 0-2. Foi permitida a inclusão no estudo de doentes com até, no máximo, 1 regime prévio de quimioterapia no contexto de doença localmente avançada ou metastática. Foram considerados elegíveis doentes neurologicamente estáveis com metástases no sistema nervoso central (SNC) tratadas previamente ou não, incluindo metástases leptomeníngicas. Doentes com história clínica de doença pulmonar intersticial, pneumonite relacionada com o medicamento ou pneumonite por radiação foram excluídos.

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem Alunbrig 180 mg uma vez por dia precedido de um período de 7 dias a receber 90 mg uma vez por dia (N = 137) ou para receberem crizotinib 250 mg, por via oral, duas vezes por dia (N = 138). A aleatorização foi estratificada pelas metástases no cérebro (presentes, ausentes) e tratamento prévio com quimioterapia para doença localmente avançada ou metastática (sim, não).

Foi permitido aos doentes no braço de crizotinib que tiveram progressão da doença, o cruzamento para o outro braço do estudo de forma a poderem receber tratamento com Alunbrig. Dos 121 doentes que foram aleatorizados para o braço de crizotinib e que descontinuaram o tratamento aquando da análise final, 99 (82%) doentes receberam tratamento subsequente com inibidores de tirosina cinase (TKI) para ALK. Oitenta (66%) doentes que foram aleatorizados para o braço de crizotinib receberam tratamento subsequente com Alunbrig onde se incluem 65 (54%) doentes que fizeram o cruzamento no estudo.

O objetivo primário foi a avaliação da sobrevivência livre de progressão (PFS) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) avaliados por um Comité de Revisão Independente em Ocultação (BIRC). Os objetivos secundários avaliados pelo BIRC incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), duração da resposta (DDR), tempo até à resposta ao tratamento, taxa de controlo da doença (DCR), ORR intracraniana, PFS intracraniana e DDR intracraniana. Os resultados avaliados pelo investigador incluem PFS e sobrevivência global.

Os dados demográficos e as características da doença na avaliação inicial para a população global do estudo ALTA 1L foram: idade mediana de 59 anos (intervalo 27 a 89; 32% com idade igual e superior a 65 anos), 59% caucasianos e 39% asiáticos, 55% do sexo feminino, 39% com estado de desempenho ECOG 0 e 56% com estado de desempenho ECOG 1, 58% nunca fumaram, 93% com doença em estágio IV. Em 96% dos doentes os tumores foram classificados como adenocarcinoma, 30% tinham metástases no SNC na situação inicial, 14% dos doentes fez radioterapia prévia ao cérebro e 27% fez tratamento prévio com quimioterapia. Os locais de metastização extratorácica incluíram o cérebro (30% dos doentes), ossos (31% dos doentes) e fígado (20% dos doentes). A mediana de intensidade relativa de dose foi de 97% para Alunbrig e 99% para crizotinib.

Na análise primária efetuada, com uma mediana de seguimento de 11 meses no braço de tratamento com Alunbrig, o estudo ALTA 1L atingiu o seu objetivo principal ao demonstrar uma melhoria estatisticamente significativa na PFS avaliada pelo BIRC.

Foi realizada uma análise interina pré-definida em protocolo com data de *cut-off* dos dados de 28 de junho de 2019, com uma mediana de seguimento de 24,9 meses no braço de tratamento com Alunbrig. A mediana de PFS pelo BIRC na população ITT foi de 24 meses no braço de Alunbrig e 11 meses no braço de crizotinib (HR = 0,49 [IC de 95% (0,35, 0,68)], $p < 0,0001$).

A análise final do estudo, estabelecida em protocolo com o último contacto do último doente datado de 29 de janeiro de 2021, foi realizada com uma mediana de seguimento de 40,4 meses no braço de Alunbrig e cujos resultados são apresentados abaixo.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo ALTA IL (população ITT)

Parâmetros de eficácia	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Duração mediana de seguimento (meses)^a	40,4 (intervalo: 0,0–52,4)	15,2 (intervalo: 0,1–51,7)
Parâmetros de eficácia primários		
PFS (BIRC)		
Número de doentes com eventos, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Doença progressiva, n (%)	66 (48,2%) ^b	88 (63,8%) ^c
Morte, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediana (em meses) (IC 95%)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Taxa de risco (HR) (IC 95%)	0,48 (0,35, 0,66)	
Valor- <i>p</i> ^d	< 0,0001	
Parâmetros de eficácia secundários		
Taxa de resposta objetiva confirmada (BIRC)		
Número de respostas, n (%) (IC 95%)	102 (74,5%) (66,3, 81,5)	86 (62,3%) (53,7, 70,4)
Valor- <i>p</i> ^{d,e}	0,0330	
Respostas completas, %	24,1%	13,0%
Respostas parciais, %	50,4%	49,3%
Duração da resposta confirmada (BIRC)		
Mediana (meses) (IC 95%)	33,2 (22,1, NE)	13,8 (10,4, 22,1)
Sobrevivência global^f		
Número de eventos, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Mediana (em meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
HR (IC 95%)	0,81 (0,53, 1,22)	
Valor- <i>p</i> ^d	0,3311	
Sobrevivência global aos 36 meses	70,7%	67,5%

BIRC = Comité de Revisão Independente em Ocultação; NE = Não estimável; IC = Intervalo de confiança

Os resultados desta tabela são baseados na análise de eficácia final com o último contacto do último doente datado de 29 de janeiro de 2021.

^a duração do seguimento para todo o estudo

^b inclui 3 doentes com radiação paliativa no cérebro

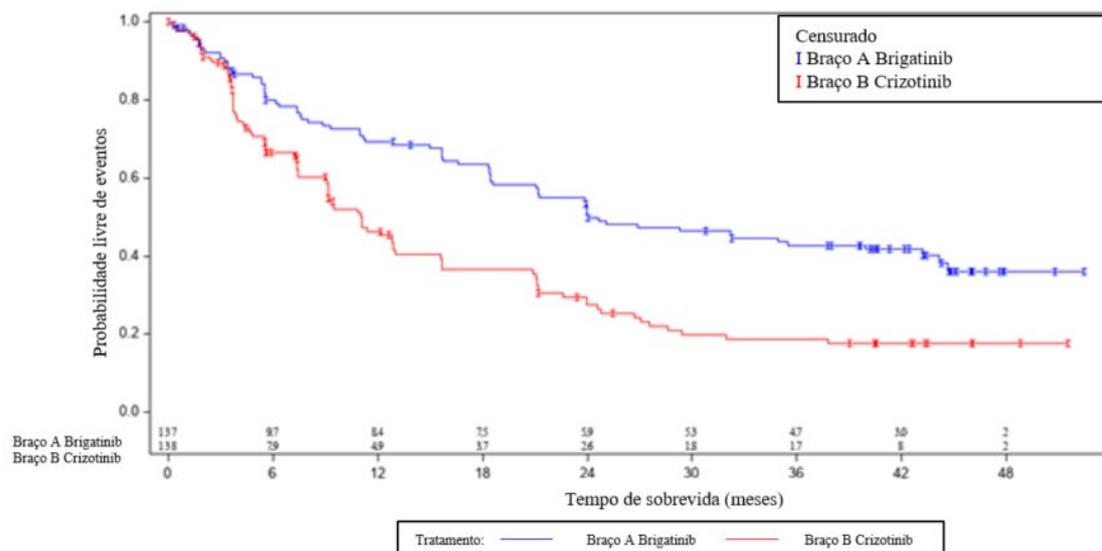
^c inclui 9 doentes com radiação paliativa no cérebro

^d Estratificada pela presença de metástases no SNC na situação inicial e quimioterapia prévia para doença localmente avançada ou metastática para o teste de log-rank e o teste de Cochran Mantel-Haenszel, respetivamente

^e De um teste de Cochran Mantel-Haenszel

^f Aos doentes no braço de crizotinib que tiveram progressão da doença foi permitido cruzamento para receberem tratamento com Alunbrig.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier (KM) da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo BIRC no ALTA 1L



Os resultados nesta figura são baseados na análise final de eficácia com a data do último contato do último paciente de 29 de janeiro de 2021.

As avaliações do BIRC da eficácia intracraniana de acordo com o RECIST v1.1 nos doentes com quaisquer metástases cerebrais e nos doentes com metástases cerebrais mensuráveis (diâmetro máximo de ≥ 10 mm) na avaliação inicial são resumidas na Tabela 5.

Tabela 5: Eficácia intracraniana avaliada pelo BIRC em doentes no estudo ALTA 1L

Parâmetros de eficácia	Doentes com metástases cerebrais mensuráveis na avaliação inicial	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
Taxa de resposta objetiva intracraniana confirmada		
Número de respostas, n (%) (IC 95%)	14 (77,8%) (52,4, 93,6)	6 (26,1%) (10,2, 48,4)
valor- <i>p</i> ^{a,b}	0,0014	
Respostas completas (%)	27,8%	0,0%
Respostas parciais (%)	50,0%	26,1%
Duração da resposta intracraniana confirmada^c		
Mediana (meses) (IC 95%)	27,9 (5,7, NE)	9,2 (3,9, NE)
	Doentes com quaisquer metástases cerebrais na avaliação inicial	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
Taxa de resposta objetiva intracraniana confirmada		
Número de respostas, n (%) (IC 95%)	31 (66,0%) (50,7, 79,1)	7 (14,3%) (5,9, 27,2)
valor- <i>p</i> ^{a,b}	< 0,0001	
Respostas completas (%)	44,7%	2,0%
Respostas parciais (%)	21,3%	12,2%
Duração da resposta intracraniana confirmada^c		
Mediana (meses) (IC 95%)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, NE)
PFS intracraniana^d		
Número de doentes com eventos, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Doença progressiva, n (%)	27 (57,4%) ^e	32 (65,3%) ^f
Morte, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Mediana (em meses) (IC 95%)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
HR (IC 95%)	0,29 (0,17, 0,51)	
Valor- <i>p</i> ^g	< 0,0001	

IC = Intervalo de confiança; NE = Não estimável

Os resultados nesta tabela baseiam-se na análise de eficácia final com o último contacto do último doente datado de 29 de janeiro de 2021.

^a Estratificada pela presença de quimioterapia prévia para doença localmente avançada ou metastática para o teste de log-rank e o teste de Cochran Mantel-Haenszel, respetivamente

^b De um teste de Cochran Mantel-Haenszel

^c avaliada a partir da data da primeira resposta intracraniana confirmada até à data de progressão da doença intracraniana (novas lesões intracranianas, aumento do diâmetro da lesão alvo intracraniana \geq 20% por NADIR ou progressão inequívoca das lesões não alvo intracranianas) ou morte ou censura

^d avaliada a partir da data da aleatorização até à data de progressão da doença intracraniana (novas lesões intracranianas, aumento do diâmetro da lesão alvo intracraniana \geq 20% (NADIR) ou progressão inequívoca das lesões não alvo intracranianas) ou morte ou censura.

^e inclui 1 doente com radiação paliativa no cérebro

^f inclui 3 doentes com radiação paliativa no cérebro

Estudo ALTA

A segurança e eficácia de Alunbrig foram avaliadas num ensaio aleatorizado (1:1), aberto, multicêntrico (estudo ALTA) em 222 doentes adultos com CPNPC ALK-positivo localmente avançado ou metastático que progrediram com crizotinib. Os critérios de elegibilidade permitiram a inclusão de doentes com rearranjo ALK documentado por método de deteção validado, estado de desempenho ECOG de 0 - 2 e quimioterapia prévia. Foram também incluídos doentes com metástases no sistema nervoso central (SNC), desde que neurologicamente estáveis e sem necessidade clínica de aumento de dose de corticosteroides. Doentes com história clínica de doença pulmonar intersticial ou pneumonite relacionada com o medicamento foram excluídos.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem Alunbrig 90 mg uma vez por dia (regime de 90 mg, N = 112) ou 180 mg uma vez por dia precedido de 7 dias a 90 mg uma vez por dia (regime de 180 mg, N = 110). A duração mediana de seguimento foi de 22,9 meses. A aleatorização foi estratificada pelas metástases no cérebro (presentes, ausentes) e melhor resposta à terapêutica anterior com crizotinib (resposta completa ou parcial, qualquer outra resposta/desconhecido).

O objetivo primário foi a avaliação da eficácia por taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Objetivos secundários incluíram ORR avaliada por um Comité de Revisão Independente (IRC); tempo até à resposta ao tratamento, sobrevivência livre de progressão (PFS), duração da resposta (DDR); sobrevivência global (OS); e ORR intracraniana e DDR intracraniana avaliada pelo IRC.

Os dados demográficos e as características da doença na avaliação inicial para a população global do estudo ALTA foram idade mediana de 54 anos (intervalo 18 a 82; 23% com idade igual e superior a 65 anos), 67% brancos e 31% asiáticos, 57% do sexo feminino, 36% com estado de desempenho ECOG 0, 57% com estado de desempenho ECOG 1 e 7% com estado de desempenho ECOG 2, 60% nunca fumaram, 35% antigos fumadores, 5% fumadores atuais, 98% dos doentes tinham doença em estadio IV, em 97% dos doentes os tumores foram classificados como adenocarcinoma e 74% dos doentes fez tratamento prévio com quimioterapia. Os locais mais frequentes de metastização extratorácica incluíram em 69% dos casos o cérebro (dos quais, 62% fez radioterapia prévia no cérebro), em 39% dos casos os ossos e em 26% dos casos o fígado.

Os resultados de eficácia da análise do estudo ALTA são resumidos na Tabela 6 e a curva Kaplan -Meier (KM) para PFS avaliada pelo investigador é apresentada na Figura 2.

Tabela 6: Resultados de eficácia no estudo ALTA (população ITT)

Parâmetro de eficácia	Avaliação pelo investigador		Avaliação pelo IRC	
	Regime de 90 mg* N = 112	Regime de 180 mg† N = 110	Regime de 90 mg* N = 112	Regime de 180 mg† N = 110
Taxa de resposta objetiva				
(%)	46%	56%	51%	56%
IC‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Tempo até à resposta				
Mediana (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
Duração da resposta				
Mediana (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC 95%	(9,2, 17,7)	(10,2, 19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
Sobrevivência livre de progressão				
Mediana (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC 95%	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
Sobrevivência global				
Mediana (meses)	29,5	34,1	NA	NA
IC 95%	(18,2, NE)	(27,7, NE)	NA	NA
Probabilidade de sobrevivência a 12 meses (%)	70,3%	80,1%	NA	NA

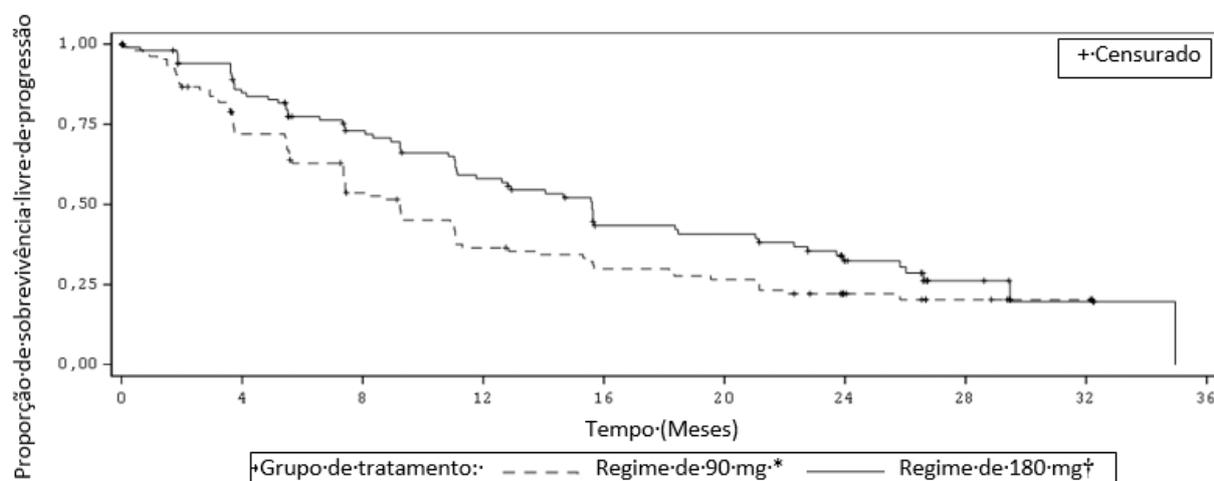
IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; NA = não aplicável

*Regime de 90 mg uma vez por dia

†180 mg uma vez por dia precedido de 7 dias a 90 mg uma vez por dia

‡Intervalo de confiança para a ORR avaliada pelo investigador é de 97,5% e para a ORR avaliada pelo IRC é de 95%

Figura 2: Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador: população com ITT por braço de tratamento (estudo ALTA)



Abreviaturas: ITT = intenção de tratar

Nota: A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo que ocorre desde o início do tratamento até à data na qual a progressão da doença foi evidente pela primeira vez ou até à morte, o que ocorrer primeiro.

*Regime de 90 mg uma vez por dia

†180 mg uma vez por dia precedido de 7 dias a 90 mg uma vez por dia

As avaliações do IRC da ORR intracraniana e a duração de resposta intracraniana nos doentes do estudo ALTA com metástases cerebrais mensuráveis (diâmetro máximo de ≥ 10 mm) na avaliação inicial são resumidas na Tabela 7.

Tabela 7: Eficácia intracraniana em doentes com metástases cerebrais mensuráveis na avaliação inicial no estudo ALTA

Parâmetro de eficácia avaliado pelo IRC	Doentes com metástases cerebrais mensuráveis na avaliação inicial	
	Regime de 90 mg* (N = 26)	Regime de 180 mg† (N = 18)
Taxa de resposta objetiva intracraniana		
(%)	50%	67%
IC 95%	(30, 70)	(41, 87)
Taxa de controlo da doença intracraniana		
(%)	85%	83%
IC 95%	(65, 96)	(59, 96)
Duração de resposta intracraniana‡		
Mediana (meses)	9.4	16.6
IC 95%	(3,7, 24,9)	(3,7, NE)

%IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

*Regime de 90 mg uma vez por dia

†180 mg uma vez por dia precedido de 7 dias a 90 mg uma vez por dia

‡Os eventos incluem progressão da doença intracraniana (novas lesões, aumento do diâmetro da lesão alvo intracraniana $\geq 20\%$ (NADIR), ou progressão inequívoca de lesões não alvo intracranianas) ou morte.

Nos doentes com quaisquer metástases cerebrais na avaliação inicial, a taxa de controlo da doença intracraniana foi de 77,8% (IC de 95%, 67,2 - 86,3) no braço de regime de 90 mg (N = 81) e 85,1% (IC de 95% 75 - 92,3) no braço de regime de 180 mg (N = 74).

Estudo 101

Num estudo inicial de determinação de dose, 25 doentes com CPNPC ALK-positivo que progrediram com o crizotinib receberam Alunbrig a 180 mg uma vez por dia precedido de 7 dias no regime de 90 mg uma vez por dia. Destes, 19 doentes tiveram uma resposta objetiva confirmada pelo

investigador (76%, IC de 95%: 55, 91) e uma mediana estimada de duração da resposta por KM entre os 19 doentes com resposta foi de 26,1 meses (IC de 95%: 7,9, 26,1). A mediana de PFS estimada por KM foi de 16,3 meses (IC de 95%: 9,2, NE) e a probabilidade de sobrevivência global a 12 meses foi de 84,0% (IC de 95%: 62,8, 93,7).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Alunbrig em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma do pulmão (carcinoma de pequenas células e de não pequenas células) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

No Estudo 101, após a administração única oral de brigatinib (30 -240 mg) a doentes, o tempo mediano até à concentração máxima ($T_{máx}$) foi de 1 - 4 horas. Após uma dose única e em estado estacionário, a exposição sistémica foi proporcional à dose no intervalo posológico de 60 - 240 mg uma vez por dia. Foi observada uma modesta acumulação após repetição da dose (relação de acumulação média geométrica: 1,9 a 2,4). A média geométrica em estado estacionário $C_{máx}$ de brigatinib em doses de 90 mg e 180 mg para uma toma diária foi de 552 e 1452 ng/ml, respetivamente, e a $AUC_{0-\tau}$ correspondente foi de 8165 e 20276 h-ng/ml. Brigatinib é um substrato das proteínas de transporte P-gp e BCRP.

Em indivíduos saudáveis, uma refeição rica em gordura reduziu a $C_{máx}$ em 13% sem efeito na AUC, em comparação com o jejum durante a noite. Brigatinib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

A ligação de brigatinib às proteínas plasmáticas humanas é moderada (91%) e independente da concentração. A razão da concentração sangue-plasma é de 0,69. A média geométrica do volume de distribuição em estado estacionário de brigatinib após uma toma única de 180 mg (V_zF) foi de 307 l, indicando uma distribuição moderada nos tecidos.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que o brigatinib é principalmente metabolizado pelo CYP2C8 e pelo CYP3A4 e, numa extensão muito inferior, pelo CYP3A5.

Após administração oral de uma dose única de 180 mg de brigatinib [^{14}C] a indivíduos saudáveis, a N-desmetilação e a conjugação com cisteína foram as duas principais vias de eliminação metabólica. Na combinação de urina e fezes, 48%, 27% e 9,1% da dose radioativa foi excretada sob a forma de brigatinib inalterado, brigatinib N-desmetilado (AP26123) e brigatinib conjugado com cisteína, respetivamente. Brigatinib inalterado foi o principal componente radioativo em circulação (92%) juntamente com AP26123 (3,5%), o metabolito primário também observado *in vitro*. Em doentes em estado estacionário, a AUC plasmática de AP26123 foi < 10% resultante da exposição ao brigatinib. Em ensaios *in vitro*, o metabolito AP26123 inibiu a ALK com potência aproximadamente 3 vezes inferior ao brigatinib.

Eliminação

Em doentes aos quais foi administrado brigatinib 180 mg uma vez por dia, a média geométrica da eliminação aparente (CL/F) de brigatinib em estado estacionário foi de 8,9 l/h e a semivida mediana de eliminação do plasma foi de 24 h.

A principal via de excreção de brigatinib é nas fezes. Nos seis indivíduos saudáveis do sexo masculino a quem foi administrada uma dose oral única de 180 mg de brigatinib [C^{14}], 65% da dose administrada foi recuperada nas fezes e 25% da dose administrada foi recuperada na urina. Brigatinib inalterado representou 41% e 86% da radioatividade total nas fezes e urina, respetivamente, sendo o restante correspondente a metabolitos.

Populações específicas

Compromisso hepático

A farmacocinética de brigatinib foi caracterizada em indivíduos saudáveis com função hepática normal (N = 9) e em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A, N = 6), compromisso hepático moderado (Child-Pugh classe B, N = 6) ou compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C, N = 6). A farmacocinética de brigatinib foi semelhante entre indivíduos saudáveis com função hepática normal e doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B). A AUC_{0-1NF} da forma livre foi 37% superior em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C) em comparação com indivíduos saudáveis com função hepática normal (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética de brigatinib é semelhante em doentes com função renal normal e em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada ($TFGe \geq 30$ ml/min) com base nos resultados de uma análise farmacocinética da população. Num estudo de farmacocinética, a AUC_{0-1NF} da forma livre foi 94% superior em doentes com compromisso renal grave ($TFGe < 30$ ml/min, N = 6) quando comparado com doentes com função renal normal ($TFGe \geq 90$ ml/min, N = 8) (ver secção 4.2).

Idade e sexo

Análises de farmacocinética da população revelaram que a raça e o sexo não têm impacto na farmacocinética de brigatinib.

Idade, peso corporal e concentrações de albumina

Análises de farmacocinética da população revelaram que o peso corporal, idade e concentração de albumina não têm impacto clinicamente relevante na farmacocinética de brigatinib.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de farmacologia de segurança com brigatinib identificaram um potencial para efeitos pulmonares (frequência respiratória alterada, 1-2 vezes a $C_{m\acute{a}x}$ humana), efeitos cardiovasculares (alteração da frequência cardíaca e pressão arterial; em 0,5 vezes a $C_{m\acute{a}x}$ humana) e efeitos renais (função renal reduzida; em 1 -2,5 vezes a $C_{m\acute{a}x}$ humana), mas não indicaram qualquer potencial de prolongamento QT ou efeitos neurofuncionais.

As reações adversas observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para a prática clínica foram as seguintes: aparelho gastrointestinal, medula óssea, olhos, testículos, fígado, rim, ossos e coração. Estes efeitos foram geralmente reversíveis durante o período de recuperação sem toma de medicamento, no entanto, os efeitos nos olhos e testículos foram exceções notáveis devido à falta de recuperação.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações pulmonares (espuma de macrófagos alveolares) em macacos em $\geq 0,2$ vezes AUC humana; no entanto, estas alterações foram mínimas e semelhantes às notificadas como resultados anteriores em macacos sem exposição prévia e não houve qualquer evidência clínica de complicação respiratória nestes macacos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com brigatinib.

Brigatinib não foi mutagénico nos ensaios *in vitro* de mutação reversa bacteriana (Ames) ou nos ensaios de aberração cromossômática em células de mamíferos, mas aumentou ligeiramente o número de micronúcleos num ensaio de micronúcleo de medula óssea de rato. O mecanismo de indução de micronúcleos foi a segregação anormal de cromossomas (aneugenicidade) e não um efeito clastogénico nos cromossomas. O efeito foi observado numa exposição aproximadamente cinco vezes superior à exposição humana com uma dose diária de 180 mg uma vez por dia.

Brigatinib pode comprometer a fertilidade masculina. Foi observada toxicidade testicular em animais após estudos de dose repetida. Em ratos, os resultados indicaram menor peso dos testículos, das vesículas seminais e da próstata, e degeneração tubular testicular; estes efeitos não foram reversíveis durante o período de recuperação. Em macacos, os resultados incluíram tamanho reduzido dos testículos juntamente com evidência microscópica de hipoespermatoogénese; estes efeitos foram reversíveis durante o período de recuperação. De um modo geral, estes efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos em ratos e macacos ocorreram em exposições $\geq 0,2$ vezes a AUC observada em doentes com uma dose diária de 180 mg uma vez por dia. Não foram observados efeitos adversos aparentes nos órgãos reprodutivos femininos em estudos de toxicologia gerais em ratos e macacos.

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em ratos fêmeas gestantes no qual foram administradas doses diárias de brigatinib durante a organogénese, foram observadas anomalias esqueléticas relacionadas com a dose, em doses tão baixas como aproximadamente 0,7 -vezes a exposição AUC humana na dose diária de 180 mg. Os resultados incluíram embrio-letalidade, crescimento fetal reduzido e alterações esqueléticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Amido glicolato de sódio (tipo A)
Sílica coloidal hidrofóbica
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Talco
Macrogol
Álcool polivinílico
Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de abertura larga e redonda em polietileno de alta densidade (PEAD) com fechos de rosca resistentes à abertura por crianças em polipropileno de duas peças, com revestimento vedante de indução, contendo 60 ou 120 comprimidos revestidos por película, juntamente com um recipiente PEAD contendo excicante com peneira molecular.

Blister transparente termomoldável em poli-cloro-tri-fluoro-etileno (PCTFE) com cobertura de folha de alumínio laminada selada termicamente numa embalagem contendo 28, 56 ou 112 comprimidos revestidos por película.

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de abertura larga e redonda em polietileno de alta densidade (PEAD) com fechos de rosca resistentes à abertura por crianças em polipropileno de duas peças, com revestimento vedante de indução, contendo 7 ou 30 comprimidos revestidos por película, juntamente com um recipiente PEAD contendo excicante com peneira molecular.

Blister transparente termomoldável em poli-cloro-tri-fluoro-etileno (PCTFE) com cobertura de folha de alumínio laminada selada termicamente numa embalagem contendo 7 ou 28 comprimidos revestidos por película.

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de abertura larga e redonda em polietileno de alta densidade (PEAD) com fechos de rosca resistentes à abertura por crianças em polipropileno de duas peças, com revestimento vedante de indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película, juntamente com um recipiente PEAD contendo excicante com peneira molecular.

Blister transparente termomoldável em poli-cloro-tri-fluoro-etileno (PCTFE) com cobertura de folha de alumínio laminada selada termicamente numa embalagem contendo 28 comprimidos revestidos por película.

Embalagem para início de tratamento contendo Alunbrig 90 mg e 180 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem consiste numa embalagem exterior com duas caixas no interior contendo:

- Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
1 blister termomoldável em poli-cloro-tri-fluoro-etileno (PCTFE) com cobertura de folha de alumínio laminada selada termicamente numa embalagem contendo 7 comprimidos revestidos por película.
- Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
3 blisters termomoldáveis em poli-cloro-tri-fluoro-etileno (PCTFE) com cobertura de folha de alumínio laminada selada termicamente numa embalagem contendo 21 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os doentes devem ser aconselhados a manter o recipiente de excicante no frasco e a não engoli-lo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1264/001	60 comprimidos em frasco
EU/1/18/1264/002	120 comprimidos em frasco
EU/1/18/1264/011	28 comprimidos em embalagem
EU/1/18/1264/003	56 comprimidos em embalagem
EU/1/18/1264/004	112 comprimidos em embalagem

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1264/005	7 comprimidos em frasco
EU/1/18/1264/006	30 comprimidos em frasco
EU/1/18/1264/007	7 comprimidos em embalagem
EU/1/18/1264/008	28 comprimidos em embalagem

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1264/009	30 comprimidos em frasco
EU/1/18/1264/010	28 comprimidos em embalagem

Alunbrig embalagem para início de tratamento

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg comprimidos em embalagem
------------------	--

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2018
Data da última renovação: 24 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Takeda Austria GmbH
St. Peter -Strasse 25
4020 Linz
Áustria

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º -C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem secundária:
Não engolir o recipiente de exsicante que se encontra no frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/001 60 comprimidos
EU/1/18/1264/002 120 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem secundária:
Alunbrig 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Embalagem secundária:
PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/011	28 comprimidos
EU/1/18/1264/003	56 comprimidos
EU/1/18/1264/004	112 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Alunbrig 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem secundária:
Não engolir o recipiente de exsicante que se encontra no frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/005 7 comprimidos
EU/1/18/1264/006 30 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem secundária:
Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Embalagem secundária
PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/007 7 comprimidos
EU/1/18/1264/008 28 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de brigatinib.
Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
Embalagem para início de tratamento
Cada embalagem exterior contém duas caixas.
7 comprimidos revestidos por película de Alunbrig 90 mg
21 comprimidos revestidos por película de Alunbrig 180 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Tome apenas um comprimido por dia.

Alunbrig 90 mg uma vez por dia durante os primeiros 7 dias, depois 180 mg uma vez por dia.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO –
7 COMPRIMIDOS, 90 MG – TRATAMENTO DE 7 DIAS (SEM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
Embalagem para início de tratamento
Cada embalagem contém 7 comprimidos revestidos por película de Alunbrig 90 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Tome apenas um comprimido por dia.

Dia 1 a Dia 7

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER - EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO – 90 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO –
21 COMPRIMIDOS, 180 MG – TRATAMENTO DE 21 DIAS (SEM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
Embalagem para início de tratamento
Cada embalagem contém 21 comprimidos revestidos por película de Alunbrig 180 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Tome apenas um comprimido por dia.

Dia 8 a Dia 28

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER - EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO – 180 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Embalagem secundária:
Não engolir o recipiente de exsicante que se encontra no frasco.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/009 30 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Embalagem secundária:
Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Embalagem secundária
PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de brigatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1264/010 28 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Alunbrig 30 mg comprimidos revestidos por película
Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
brigatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Alunbrig e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Alunbrig
3. Como tomar Alunbrig
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alunbrig
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alunbrig e para que é utilizado

Alunbrig contém a substância ativa brigatinib, um tipo de medicamento para o cancro designado por inibidor da cinase. Alunbrig é utilizado para tratar adultos com fases avançadas de um tipo de **cancro do pulmão** conhecido por cancro do pulmão de não-pequenas células. É administrado a doentes cujo cancro do pulmão está relacionado com uma forma anómala de um gene designado por cinase do linfoma anaplásico (ALK).

Como funciona Alunbrig

O gene anómalo produz uma proteína conhecida como cinase que estimula o crescimento das células cancerígenas. Alunbrig bloqueia a ação desta proteína e abranda assim o crescimento e expansão do cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Alunbrig

Não tome Alunbrig

- se tem **alergia** a brigatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Alunbrig ou durante o tratamento se tiver:

- **problemas pulmonares ou respiratórios**
Problemas pulmonares, alguns graves, são mais frequentes nos primeiros 7 dias de tratamento. Os sintomas podem ser semelhantes aos sintomas do cancro do pulmão. Informe o seu médico

em caso de sintomas novos ou agravamento dos mesmos, incluindo desconforto na respiração, falta de ar, dor no peito, tosse e febre.

- **tensão arterial alta**
- **batimento lento do coração (bradicardia)**
- **perturbação visual**
Informe o seu médico caso ocorra qualquer perturbação visual durante o tratamento, tais como clarões de luz, visão turva ou sensibilidade à luz com dor.
- **problemas musculares**
Notifique qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular sem explicação aparente ao seu médico.
- **problemas no pâncreas**
Informe o seu médico caso tenha dor abdominal superior, incluindo dor abdominal que piora quando come e que pode espalhar-se para as costas, perda de peso ou náuseas.
- **problemas no fígado**
Informe o seu médico caso tenha dor no lado direito da zona do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, ou urina escura.
- **níveis elevados de açúcar no sangue**
- **sensibilidade à luz solar**
Limite a exposição solar durante o tratamento e durante pelo menos 5 dias depois da sua última dose. Quando estiver ao sol, use um chapéu, roupa de proteção, um protetor solar de espectro largo Ultravioleta A (UVA)/Ultravioleta B (UVB) e bálsamo labial com um Fator de Proteção Solar (SPF) igual ou superior a 30. Estas medidas irão proteger contra uma possível queimadura solar.

Informe o seu médico caso tenha problemas de rins ou esteja a fazer diálise. Os sintomas de problemas renais podem incluir náuseas, alterações no volume ou na frequência com que urina resultados anormais nas análises ao sangue (ver secção 4).

O seu médico poderá ter de ajustar o tratamento ou interromper temporária ou permanentemente Alunbrig. Ver também o início da secção 4.

Crianças e adolescentes

Alunbrig não foi estudado em crianças e adolescentes. O tratamento com Alunbrig não é recomendado em pessoas com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Alunbrig

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem afetar ou ser afetados por Alunbrig:

- **cetoconazol, itraconazol, voriconazol:** medicamentos para tratar infeções fúngicas
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicamentos para tratar a infeção por VIH
- **claritromicina, telitromicina, troleandomicina:** medicamentos para tratar infeções bacterianas
- **nefazodona:** um medicamento para tratar a depressão
- **hipericão:** um produto à base de plantas usado para tratar a depressão
- **carbamazepina:** um medicamento para tratar a epilepsia, episódios eufóricos/depressivos e determinadas condições de dor
- **fenobarbital, fenitoína:** medicamentos para tratar a epilepsia
- **rifabutina, rifampicina:** medicamentos para tratar a tuberculose ou outras infeções específicas
- **digoxina:** um medicamento para tratar problemas do coração
- **dabigatran:** um medicamento para inibir a coagulação do sangue
- **colchicina:** um medicamento usado para tratar crises de gota
- **pravastatina, rosuvastatina:** medicamentos para baixar níveis elevados de colesterol
- **metotrexato:** um medicamento para tratar a inflamação grave das articulações, cancro e a doença na pele psoríase

- **sulfasalazina:** um medicamento para tratar a inflamação grave dos intestinos e das articulações reumáticas
- **efavirenz, etravirina:** medicamentos para tratar a infeção por VIH
- **modafinil:** um medicamento para tratar a narcolepsia
- **bosentan:** um medicamento para tratar a hipertensão pulmonar
- **nafcilina:** um medicamento para tratar infeções bacterianas
- **alfentanilo, fentanilo:** medicamentos para tratar a dor
- **quinidina:** um medicamento para tratar o ritmo irregular do coração
- **ciclosporina, sirolímus ou tacrolímus:** medicamentos que suprimem o sistema imunitário

Alunbrig com alimentos e bebidas

Evitar os produtos com toranja durante o tratamento, pois podem alterar a quantidade de brigatinib no seu organismo.

Gravidez

Alunbrig **não é recomendado** durante a gravidez, exceto quando os benefícios são superiores aos riscos para o bebé. Se está grávida ou pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico para avaliar os riscos de tomar Alunbrig durante a gravidez.

As mulheres em idade fértil que sejam tratadas com Alunbrig devem evitar engravidar. Devem ser usados contraceptivos não hormonais eficazes durante o tratamento e nos 4 meses após a interrupção do tratamento com Alunbrig. Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção que podem ser adequados para si.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Alunbrig. Não se sabe se o brigatinib passa para o leite materno e se pode prejudicar o bebé.

Fertilidade

Os homens que recebem tratamento com Alunbrig são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e a usarem contraceptivos eficazes durante o tratamento e nos 3 meses após a interrupção do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alunbrig pode provocar perturbações visuais, tonturas e cansaço. Não conduza ou utilize máquinas durante o tratamento caso ocorram estes sinais.

Alunbrig contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Alunbrig contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Alunbrig

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é

Um comprimido de 90 mg uma vez por dia nos primeiros 7 dias de tratamento; posteriormente, um comprimido de 180 mg uma vez por dia. Não altere a dose sem falar com o seu médico. O seu médico pode ajustar a sua dose de acordo com as suas necessidades, e tal poderá exigir a utilização de um comprimido de 30 mg para alcançar a nova dose recomendada.

Embalagem para início de tratamento

No início do seu tratamento com Alunbrig, o seu médico pode receitar uma embalagem de início de tratamento. Para ajudar a iniciar o tratamento, cada embalagem para início de tratamento consiste numa embalagem exterior com duas embalagens interiores contendo

- 7 comprimidos revestidos por película de Alunbrig 90 mg
- 21 comprimidos revestidos por película de Alunbrig 180 mg

A dose necessária está impressa na embalagem para início de tratamento.

Modo de utilização

- Tome Alunbrig uma vez por dia, à mesma hora, todos os dias.
- Engula os comprimidos inteiros, com um copo de água. Não esmague nem dissolva os comprimidos.
- Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Se vomitar depois de tomar o Alunbrig, não tome mais comprimidos até à dose seguinte.

Não engolir o recipiente de excipiente contido no frasco.

Se tomar mais Alunbrig do que deveria

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico caso tenha tomado mais comprimidos do que o recomendado.

Caso se tenha esquecido de tomar Alunbrig

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Alunbrig

Não pare de tomar Alunbrig antes de falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico caso tenha qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- **tensão arterial alta**
Informe o seu médico caso tenha dor de cabeça, tonturas, visão turva, dor no peito ou falta de ar.

- **problemas de visão**
Informe o seu médico caso sinta qualquer distúrbio na visão, tais como clarões de luz, visão turva ou sensibilidade à luz com dor. O seu médico pode interromper o tratamento com Alunbrig e encaminhá-lo para um oftalmologista.
- **aumento do nível de creatina fosfoquinase no sangue em exames sanguíneos** - pode indicar lesões musculares, tais como lesões no músculo do coração. Informe o seu médico caso tenha qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular sem explicação aparente.
- **aumento dos níveis de amilase e lipase no sangue em exames sanguíneos** - pode indicar inflamação do pâncreas
Informe o seu médico caso tenha dor na parte superior do abdômen, incluindo dor abdominal que piora quando come e que se pode espalhar para as costas, perda de peso ou náuseas.
- **aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase) em exames sanguíneos** - pode indicar danos nas células do fígado. Informe o seu médico caso tenha dor no lado direito da zona do estômago, amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos ou urina escura.
- **aumento do nível de açúcar no sangue**
Informe o seu médico caso sinta muita sede, precisar de urinar mais do que o normal, sentir muita fome, mal-estar no estômago, fraqueza ou cansaço, ou confusão.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- **inflamação pulmonar**
Informe o seu médico caso tenha quaisquer problemas novos ou agravamento dos problemas pulmonares ou respiratórios, incluindo dor no peito, tosse e febre, especialmente na primeira semana depois de tomar Alunbrig, pois pode ser um sinal de problemas pulmonares graves.
- **batimento lento do coração**
Informe o seu médico caso tenha dor ou desconforto no peito, alterações no batimento do coração, tonturas, atordoamento ou sensação de desmaio.
- **sensibilidade à luz do sol**
Informe o seu médico caso desenvolva qualquer reação na pele.
Ver também a secção 2, "Advertências e precauções".

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação do pâncreas que pode provocar dor grave e persistente no estômago, com ou sem náuseas e vômitos (pancreatite)

Os outros efeitos indesejáveis são:

Informe o seu médico ou farmacêutico se observar qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infecção pulmonar (pneumonia)
- sintomas idênticos aos da gripe (infecção do trato respiratório superior)
- número reduzido de glóbulos vermelhos (anemia) nas análises ao sangue
- número reduzido de glóbulos brancos, designados por neutrófilos e linfócitos, em exames sanguíneos
- aumento do tempo de coagulação do sangue demonstrado pelo teste designado por tempo de tromboplastina parcial ativada
- as análises ao sangue podem demonstrar um nível elevado no sangue de:
 - insulina
 - cálcio
- as análises ao sangue podem demonstrar um nível reduzido no sangue de:
 - fósforo
 - magnésio
 - sódio
 - potássio
- diminuição do apetite
- dores de cabeça

- sintomas como dormência, formiguelo, sensação de picadas, fraqueza ou dor nas mãos ou pés (neuropatia periférica)
- tonturas
- tosse
- falta de ar
- diarreia
- náuseas
- vômitos
- dores abdominais (de barriga)
- obstipação (prisão de ventre)
- inflamação da boca e lábios (estomatite)
- aumento do nível da enzima fosfatase alcalina nas análises ao sangue - pode indicar mau funcionamento ou lesão dos órgãos
- erupção na pele
- comichão na pele
- dor nas articulações ou dor muscular (incluindo espasmos musculares)
- aumento do nível de creatinina nas análises ao sangue - pode indicar redução na função renal
- fadiga
- inchaço dos tecidos provocado por excesso de líquido
- febre

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem baixa de plaquetas em exames sanguíneos, que pode aumentar o risco de hemorragias ou facilidade em fazer hematomas
- dificuldade em dormir (insónia)
- alterações de memória
- alteração no paladar
- atividade elétrica anormal do coração (prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma)
- batimentos rápidos do coração (taquicardia)
- palpitações
- boca seca
- indigestão
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- aumento do nível de lactato desidrogenase nas análises ao sangue - pode indicar deterioração tecidual
- aumento do nível de bilirrubina nas análises ao sangue
- pele seca
- dor torácica musculoesquelética
- dor nos braços e pernas
- rigidez muscular e nas articulações
- dor e desconforto no peito
- dor
- aumento do nível de colesterol nas análises ao sangue
- perda de peso

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Alunbrig

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco ou blister e na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alunbrig

- A substância ativa é brigatinib.
Cada comprimido revestido por película de 30 mg contém 30 mg de brigatinib.
Cada comprimido revestido por película de 90 mg contém 90 mg de brigatinib.
Cada comprimido revestido por película de 180 mg contém 180 mg de brigatinib.
- Os outros excipientes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio (tipo A), sílica coloidal hidrofóbica, estearato de magnésio, talco, macrogol, álcool polivinílico e dióxido de titânio (ver também a secção 2 “Alunbrig contém lactose” e “Alunbrig contém sódio”).

Qual o aspeto de Alunbrig e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Alunbrig são brancos a esbranquiçados, ovais (90 mg e 180 mg) ou redondos (30 mg). São convexos nos lados superior e inferior.

Alunbrig 30 mg:

- Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de brigatinib.
- Os comprimidos revestidos por película têm aproximadamente 7 mm de diâmetro com "U3" num dos lados e liso no outro.

Alunbrig 90 mg:

- Cada comprimido de 90 mg contém 90 mg de brigatinib.
- Os comprimidos revestidos por película têm aproximadamente 15 mm de comprimento com "U7" num dos lados e liso no outro.

Alunbrig 180 mg:

- Cada comprimido de 180 mg contém 180 mg de brigatinib.
- Os comprimidos revestidos por película têm aproximadamente 19 mm de comprimento com "U13" num dos lados e liso no outro.

Alunbrig está disponível em fita termossoldada de plástico com alumínio (blister) numa embalagem com:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 ou 112 comprimidos revestidos por película
- Alunbrig 90 mg: 7 ou 28 comprimidos revestidos por película
- Alunbrig 180 mg: 28 comprimidos revestidos por película

Alunbrig está disponível em frascos de plástico com fecho de rosca resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém um recipiente de exsiccante e encontra-se numa embalagem com:

- Alunbrig 30 mg: 60 ou 120 comprimidos revestidos por película
- Alunbrig 90 mg: 7 ou 30 comprimidos revestidos por película
- Alunbrig 180 mg: 30 comprimidos revestidos por película

Manter o recipiente do excicante no frasco.

Alunbrig está disponível numa embalagem para início de tratamento. Cada embalagem consiste numa embalagem exterior com duas caixas no interior contendo:

- Alunbrig 90 mg comprimidos revestidos por película
1 filme de plástico (blister) contendo 7 comprimidos revestidos por película
- Alunbrig 180 mg comprimidos revestidos por película
3 filmes de plástico (blisters) contendo 21 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Fabricante

Takeda Austria GmbH
St. Peter -Strasse 25
4020 Linz
Áustria

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska
družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.