

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alunbrig 30 mg compresse rivestite con film
Alunbrig 90 mg compresse rivestite con film
Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alunbrig 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di brigatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 56 mg di lattosio monoidrato.

Alunbrig 90 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di brigatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 168 mg di lattosio monoidrato.

Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 180 mg di brigatinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 336 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Alunbrig 30 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film rotonda, di colore da bianco a biancastro, di circa 7 mm di diametro e contrassegnata con la dicitura "U3" da un lato e non contrassegnata dall'altro lato.

Alunbrig 90 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film ovale, di colore da bianco a biancastro, di circa 15 mm di lunghezza e contrassegnata con la dicitura "U7" da un lato e non contrassegnata dall'altro lato.

Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film ovale, di colore da bianco a biancastro, di circa 19 mm di lunghezza e contrassegnata con la dicitura "U13" da un lato e non contrassegnata dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alunbrig è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK.

Alunbrig è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK, in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Alunbrig deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Lo stato di NSCLC ALK positivo deve essere accertato prima di iniziare la terapia con Alunbrig. È necessario un test per ALK validato al fine di selezionare i pazienti con NSCLC positivo per ALK (vedere paragrafo 5.1). La valutazione dell'NSCLC positivo per ALK deve essere effettuata da laboratori che abbiano dimostrato di avere esperienza nella tecnologia specifica utilizzata.

Posologia

La dose iniziale raccomandata di Alunbrig è 90 mg una volta al giorno per i primi 7 giorni e, successivamente, 180 mg una volta al giorno.

Se il trattamento con Alunbrig viene interrotto per un periodo uguale o superiore a 14 giorni per motivi diversi dalle reazioni avverse, il trattamento deve essere ripreso con 90 mg una volta al giorno per 7 giorni prima di aumentare la dose fino a quella precedentemente tollerata.

Se il paziente dimentica una dose o vomita dopo una dose, non deve essere somministrata una dose aggiuntiva; la dose successiva deve essere somministrata al tempo stabilito.

Il trattamento deve essere proseguito finché si osserva beneficio clinico.

Aggiustamenti della dose

L'interruzione del trattamento e/o la riduzione del dosaggio potrebbero essere necessari in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali.

I livelli di riduzione della dose di Alunbrig sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1: Livelli raccomandati di riduzione della dose di Alunbrig

| Dose | Livelli di riduzione della dose | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Prima | Seconda | Terza |
| 90 mg una volta al giorno (primi 7 giorni) | ridurre a 60 mg una volta al giorno | interrompere definitivamente | non applicabile |
| 180 mg una volta al giorno | ridurre a 120 mg una volta al giorno | ridurre a 90 mg una volta al giorno | ridurre a 60 mg una volta al giorno |

Il trattamento con Alunbrig deve essere interrotto definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare la dose giornaliera di 60 mg.

Le raccomandazioni riguardo la modifica della dose di Alunbrig per la gestione delle reazioni avverse sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2: Modifiche raccomandate della dose di Alunbrig per la gestione delle reazioni avverse

| Reazione avversa | Gravità* | Modifica della dose |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Malattia interstiziale polmonare (ILD)/polmonite | Grado 1 | <ul style="list-style-type: none"> Se l'evento si verifica durante i primi 7 giorni di trattamento, sospendere Alunbrig fino al recupero della condizione basale, quindi riprendere il trattamento allo stesso dosaggio senza aumentare a 180 mg una volta al giorno. Se si verifica ILD/polmonite dopo i primi 7 giorni di trattamento, sospendere Alunbrig fino al recupero della condizione basale, quindi riprendere il trattamento alla stessa dose. Se ILD/polmonite si ripresenta, interrompere definitivamente il trattamento con Alunbrig. |
| | Grado 2 | <ul style="list-style-type: none"> Se ILD/polmonite si verifica durante i primi 7 giorni di trattamento, sospendere Alunbrig fino al recupero della condizione basale, quindi riprendere il trattamento al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1, senza aumentare a 180 mg una volta al giorno. Se ILD/polmonite si verifica dopo i primi 7 giorni di trattamento, sospendere Alunbrig fino al recupero della condizione basale. Alunbrig deve essere ripreso al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. Se ILD/polmonite si ripresenta, interrompere definitivamente il trattamento con Alunbrig. |
| | Grado 3 o 4 | <ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente il trattamento con Alunbrig. |
| Ipertensione | Ipertensione di Grado 3 (Psis \geq 160 mmHg o Pdia \geq 100 mmHg, intervento medico indicato, in trattamento con più di un medicinale anti-ipertensivo o con una terapia più intensiva di quelle precedentemente utilizzate) | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al ritorno dell'ipertensione a un Grado \leq 1 (Psis < 140 mmHg e Pdia < 90 mmHg), quindi riprendere alla stessa dose. Se si ripresenta ipertensione di Grado 3, sospendere Alunbrig fino al ritorno dell'ipertensione a un Grado \leq 1, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 oppure interrompere definitivamente. |
| | Ipertensione di Grado 4 (conseguenze pericolose per la vita, intervento urgente indicato) | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al ritorno dell'ipertensione a un Grado \leq 1 (Psis < 140 mmHg e Pdia < 90 mmHg), quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 oppure interrompere definitivamente. Se si ripresenta ipertensione di Grado 4, interrompere definitivamente il trattamento con Alunbrig. |

| Reazione avversa | Gravità* | Modifica della dose |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bradycardia (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) | Bradycardia sintomatica | <ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Alunbrig fino al recupero della bradycardia asintomatica o fino a una frequenza cardiaca a riposo di 60 bpm o superiore. • Se un medicinale concomitante noto per causare la bradycardia viene identificato e interrotto, oppure in caso di aggiustamento della sua dose, riprendere Alunbrig allo stesso dosaggio dal momento del recupero della bradycardia asintomatica o di una frequenza cardiaca a riposo di 60 bpm o superiore. • Se non viene identificato alcun medicinale concomitante come causa nota di bradycardia, oppure se i medicinali concomitanti noti per causare bradycardia non sono interrotti o la loro dose non viene modificata, riprendere Alunbrig al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 dal momento del recupero della bradycardia asintomatica o di una frequenza cardiaca a riposo di 60 bpm o superiore. |
| | Bradycardia con conseguenze pericolose per la vita, intervento urgente indicato | <ul style="list-style-type: none"> • Se un medicinale concomitante noto per causare bradycardia, viene identificato e interrotto, oppure in caso di aggiustamento della sua dose, riprendere Alunbrig al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 dal momento del recupero della bradycardia asintomatica o di una frequenza cardiaca a riposo di 60 bpm o superiore e monitorare frequentemente secondo le indicazioni cliniche. • Interrompere definitivamente Alunbrig se non viene identificato alcun medicinale concomitante noto per causare bradycardia. • In caso di recidiva, interrompere definitivamente Alunbrig. |
| Incremento di CPK | Incremento di CPK di Grado 3 o 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) con dolore o debolezza muscolare di Grado ≥ 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Alunbrig fino al recupero di un incremento di CPK di Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) o del valore basale, quindi riprendere allo stesso dosaggio. • Se si ripresenta incremento di CPK di Grado 3 o 4 con dolore o debolezza muscolare di Grado ≥ 2, sospendere Alunbrig fino al recupero di un incremento di CPK di Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) o del valore basale, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. |

| Reazione avversa | Gravità* | Modifica della dose |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incremento di lipasi o amilasi | Incremento di lipasi o amilasi di Grado 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$) | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al recupero di un Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) o del valore basale, quindi riprendere allo stesso dosaggio. Se si ripresenta incremento di lipasi o amilasi di Grado 3, sospendere Alunbrig fino al recupero di un Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) o del valore basale, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. |
| | Incremento di lipasi o amilasi di Grado 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al recupero di un Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. |
| Epatotossicità | Incremento di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) di Grado ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) con bilirubina $\leq 2 \times \text{ULN}$ | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al recupero dei valori basali o di valori uguali o inferiori a $3 \times \text{ULN}$, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. |
| | Incremento di ALT o AST di Grado ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) con concomitante incremento di bilirubina totale $> 2 \times \text{ULN}$ in assenza di colestasi o emolisi | <ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente Alunbrig. |
| Iperglicemia | Grado 3 (superiore a 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o superiore | <ul style="list-style-type: none"> Se non è possibile raggiungere un controllo adeguato dell'iperglicemia con una gestione clinica ottimale, sospendere Alunbrig fino al raggiungimento di un controllo adeguato dell'iperglicemia. Al recupero, riprendere Alunbrig al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 oppure interrompere definitivamente. |
| Disturbi visivi | Grado 2 o 3 | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al recupero del Grado 1 o della condizione basale, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. |
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente Alunbrig. |
| Altre reazioni avverse | Grado 3 | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al recupero dei valori basali, quindi riprendere allo stesso dosaggio. Se si ripresenta un evento di Grado 3, sospendere Alunbrig fino al recupero dei valori basali, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 oppure interrompere definitivamente. |

| Reazione avversa | Gravità* | Modifica della dose |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Grado 4 | <ul style="list-style-type: none"> Sospendere Alunbrig fino al recupero dei valori basali, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1. Se si ripresenta un evento di Grado 4, sospendere Alunbrig fino al recupero dei valori basali, quindi riprendere al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 oppure interrompere definitivamente. |
| Bpm = battiti al minuto; CPK = creatina fosfochinasi; Pdia = pressione sanguigna diastolica; Psis = pressione sanguigna sistolica; ULN = limite superiore dei valori normali | | |

*Gradi di gravità secondo i National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Versione 4.0 (NCI CTCAE v4).

Popolazioni speciali

Anziani

I dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di Alunbrig nei pazienti con età maggiore o uguale a 65 anni suggeriscono che non sia necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.8). Non ci sono dati disponibili sui pazienti con età maggiore di 85 anni.

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose di Alunbrig nei pazienti con insufficienza epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B). Per i pazienti con insufficienza epatica severa (classe Child-Pugh C) si raccomanda una riduzione della dose iniziale a 60 mg una volta al giorno per i primi 7 giorni, seguiti da 120 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose di Alunbrig nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) \geq 30 mL/min). Per i pazienti con insufficienza renale severa (eGFR < 30 mL/min) si raccomanda una riduzione della dose iniziale a 60 mg una volta al giorno per i primi 7 giorni, seguiti da 90 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con insufficienza renale severa devono essere strettamente controllati per verificare l'insorgenza o il peggioramento di sintomi respiratori (ad es. dispnea, tosse ecc.) che possono essere indicativi di ILD/polmonite, in particolare durante la prima settimana (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Alunbrig nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Alunbrig è per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere e con acqua. Alunbrig può essere assunto con o senza cibo.

L'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di brigatinib (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse polmonari

Nei pazienti trattati con Alunbrig possono verificarsi reazioni avverse polmonari severe, pericolose per la vita e letali, incluse reazioni con caratteristiche riconducibili a ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.8).

La maggior parte delle reazioni avverse polmonari sono state osservate entro i primi 7 giorni di trattamento. Le reazioni avverse polmonari di Grado 1-2 sono state risolte con l'interruzione del trattamento o la modifica della dose. L'età avanzata e un ridotto intervallo (inferiore a 7 giorni) tra l'ultima dose di crizotinib e la prima dose di Alunbrig sono stati associati indipendentemente a un'incidenza aumentata di tali reazioni avverse polmonari. È necessario considerare questi fattori quando si inizia il trattamento con Alunbrig. I pazienti con anamnesi di ILD o polmonite causata da medicinali sono stati esclusi dagli studi pivotali.

Alcuni pazienti hanno sviluppato polmonite tardivamente durante il trattamento con Alunbrig.

I pazienti devono essere controllati per verificare l'insorgenza o il peggioramento di sintomi respiratori (ad es. dispnea, tosse ecc.), in particolare durante la prima settimana di trattamento. L'evidenza di polmonite in pazienti con peggioramento dei sintomi respiratori deve essere investigata immediatamente. Se si sospetta polmonite, sospendere il dosaggio di Alunbrig e valutare altre possibili cause dei sintomi del paziente (ad es. embolia polmonare, progressione tumorale e polmonite infettiva). Modificare la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Nei pazienti trattati con Alunbrig può verificarsi ipertensione (vedere paragrafo 4.8).

La pressione sanguigna deve essere controllata regolarmente durante il trattamento con Alunbrig. L'ipertensione deve essere trattata secondo le linee guida di riferimento per il controllo della pressione sanguigna. La frequenza cardiaca deve essere controllata più frequentemente nei pazienti che non possono evitare di assumere un medicinale concomitante noto per causare bradicardia. Nei casi di ipertensione severa (\geq Grado 3), sospendere il dosaggio di Alunbrig fino al recupero del Grado 1 o del valore basale. Modificare la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Bradycardia

Nei pazienti trattati con Alunbrig si è verificata bradicardia (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare attenzione durante la somministrazione di Alunbrig in combinazione ad altri agenti noti per causare bradicardia. Controllare regolarmente la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna.

Se si verifica bradicardia sintomatica, sospendere il trattamento con Alunbrig e valutare il trattamento con medicinali concomitanti noti per causare bradicardia. Al recupero, modificare la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.2). In caso di bradicardia pericolosa per la vita, se non è possibile identificare un medicinale concomitante noto per causare bradicardia o in caso di recidiva, interrompere il trattamento con Alunbrig (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi visivi

Nei pazienti trattati con Alunbrig si sono verificati disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). È necessario chiedere ai pazienti di segnalare qualsiasi sintomo visivo. In caso di insorgenza o peggioramento di sintomi visivi severi, valutare un esame oftalmologico e la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Incremento di creatina fosfochinasi (CPK)

Nei pazienti trattati con Alunbrig si è verificato un aumento del livello di CPK (vedere paragrafo 4.8). È necessario chiedere ai pazienti di segnalare dolori muscolari, indolenzimento o debolezza inspiegabili. Controllare regolarmente i livelli di CPK durante il trattamento con Alunbrig. In base alla severità dell'aumento del livello di CPK e se associato a dolore o debolezza muscolare sospendere il trattamento con Alunbrig e modificare la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Incremento degli enzimi pancreatici

Nei pazienti trattati con Alunbrig si è verificato un aumento dei livelli di amilasi e lipasi (vedere paragrafo 4.8). Controllare regolarmente i livelli di amilasi e lipasi durante il trattamento con Alunbrig. In base alla severità delle anomalie di laboratorio, sospendere il trattamento con Alunbrig e modificare la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

Nei pazienti trattati con Alunbrig si è verificato un aumento dei livelli degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi) e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8). Valutare la funzione epatica, inclusi i valori di AST, ALT e bilirubina totale prima di iniziare Alunbrig e successivamente ogni 2 settimane durante i primi 3 mesi di trattamento. In seguito, controllare periodicamente. In base alla severità delle anomalie di laboratorio, sospendere il trattamento e modificare la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

Nei pazienti trattati con Alunbrig si è verificato un aumento dei livelli sierici di glucosio. Verificare il livello sierico di glucosio a digiuno prima di iniziare Alunbrig e controllarlo periodicamente durante il trattamento. Iniziare oppure ottimizzare il trattamento ipoglicemizzante secondo necessità. Se non è possibile raggiungere un controllo adeguato dell'iperglicemia con una gestione clinica ottimale, sospendere Alunbrig fino al raggiungimento di un controllo adeguato dell'iperglicemia; al recupero, riprendere Alunbrig al dosaggio immediatamente inferiore come descritto nella Tabella 1 oppure interrompere definitivamente il trattamento.

Interazioni farmacologiche

Evitare l'uso concomitante di Alunbrig con inibitori potenti del CYP3A. Se l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A è inevitabile, ridurre la dose di Alunbrig da 180 mg a 90 mg, oppure da 90 mg a 60 mg. Dopo l'interruzione del trattamento con un potente inibitore del CYP3A, riprendere Alunbrig al dosaggio tollerato prima dell'inizio del trattamento con il potente inibitore del CYP3A.

Evitare l'uso concomitante di Alunbrig con induttori potenti e moderati del CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Se l'uso concomitante di induttori moderati del CYP3A è inevitabile, è possibile aumentare la dose a incrementi di 30 mg dopo 7 giorni di trattamento al dosaggio corrente di Alunbrig, in base alla tolleranza, fino a raggiungere una dose massima di Alunbrig pari al doppio di quella tollerata prima dell'inizio del trattamento con l'induttore moderato del CYP3A. Dopo l'interruzione del trattamento con un induttore moderato del CYP3A, riprendere Alunbrig al dosaggio tollerato prima dell'inizio del trattamento con l'induttore moderato del CYP3A.

Fotosensibilità e fotodermatosi

Nei pazienti trattati con Alunbrig si sono verificati casi di fotosensibilità alla luce solare (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di evitare l'esposizione prolungata al sole durante il trattamento con Alunbrig e per almeno 5 giorni dopo la sospensione del trattamento. I pazienti devono essere avvisati di indossare, quando si trovano all'aperto, un copricapo e indumenti protettivi e di utilizzare crema solare per la protezione della cute e balsamo per la protezione delle labbra dai raggi ultravioletti A (UVA) e B (UVB) ad ampio spettro (SPF \geq 30) per contribuire a proteggersi da

possibili ustioni solari. In caso di reazioni severe di fotosensibilità (\geq Grado 3), sospendere Alunbrig fino al ritorno alla normalità. La dose deve essere modificata di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Fertilità

Le donne potenzialmente fertili devono essere avvisate di utilizzare una terapia contraccettiva non-ormonale efficace durante il trattamento con Alunbrig e per almeno 4 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Gli uomini con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono essere avvisati di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Alunbrig (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Alunbrig contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di brigatinib

Inibitori del CYP3A

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brigatinib è un substrato del CYP3A4/5. Nei soggetti sani, la somministrazione combinata di dosi multiple di 200 mg due volte al giorno di itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A, con una dose singola di 90 mg di brigatinib ha aumentato la C_{max} di brigatinib del 21%, l' AUC_{0-INF} del 101% (2 volte) e l' AUC_{0-120} dell'82% (< 2 volte), in confronto alla somministrazione di una dose di 90 mg di brigatinib da sola. Evitare l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A e di Alunbrig, inclusi ma non limitati a determinati antivirali (ad es. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibiotici macrolidi (ad es. claritromicina, telitromicina, troleandomicina), antimicotici (ad es. ketoconazolo, voriconazolo) e nefazodone. Se non è possibile evitare l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A, ridurre la dose di Alunbrig del 50% circa (ad es. da 180 mg a 90 mg, oppure da 90 mg a 60 mg). Dopo l'interruzione di un inibitore potente del CYP3A, riprendere Alunbrig al dosaggio tollerato prima dell'inizio dell'inibitore potente del CYP3A.

Inibitori moderati del CYP3A (ad es. diltiazem e verapamil) potrebbero provocare un aumento dell' AUC di brigatinib del 40% circa, in base alle simulazioni effettuate tramite un modello farmacocinetico su base fisiologica. Non sono richiesti aggiustamenti della dose di Alunbrig quando è usato in combinazione con inibitori moderati del CYP3A. Controllare strettamente i pazienti durante la somministrazione combinata di Alunbrig con inibitori moderati del CYP3A.

L'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di brigatinib (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP2C8

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brigatinib è un substrato del CYP2C8. Nei soggetti sani, la somministrazione combinata di dosi multiple di 600 mg due volte al giorno di gemfibrozil, un potente inibitore del CYP2C8, con una dose singola di 90 mg di brigatinib ha ridotto il C_{max} di brigatinib del 41%, l' AUC_{0-INF} del 12% e l' AUC_{0-120} del 15%, in confronto alla somministrazione di una dose di 90 mg di brigatinib da sola. L'effetto di gemfibrozil sulla farmacocinetica di brigatinib non è clinicamente significativo e il meccanismo alla base dell'esposizione ridotta a brigatinib non è noto.

Non sono richiesti aggiustamenti della dose durante la somministrazione combinata con potenti inibitori del CYP2C8.

Inibitori della P-gp e della BCRP

In vitro, brigatinib è risultato essere un substrato della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP). Poiché brigatinib presenta alta solubilità e alta permeabilità, l'inibizione della P-gp e della BCRP non dovrebbe comportare una variazione clinicamente significativa dell'esposizione sistemica a brigatinib. Non sono richiesti aggiustamenti della dose durante la somministrazione combinata di Alunbrig con inibitori della P-gp e della BCRP.

Agenti che potrebbero ridurre le concentrazioni plasmatiche di brigatinib

Induttori del CYP3A

Nei soggetti sani, la somministrazione combinata di dosi multiple di 600 mg al giorno di rifampicina, un potente induttore del CYP3A, con una dose singola di 180 mg di brigatinib ha ridotto la C_{max} di brigatinib del 60%, l' AUC_{0-INF} dell'80% (5 volte) e l' AUC_{0-120} dell'80% (5 volte), in confronto alla somministrazione di una dose di 180 mg da sola. Evitare l'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A e di Alunbrig, inclusi ma non limitati a rifampicina, carbamazepina, fenitoina, rifabutina, fenobarbital ed erba di San Giovanni.

Induttori moderati del CYP3A potrebbero ridurre l' AUC di brigatinib del 50% circa, in base alle simulazioni effettuate tramite un modello farmacocinetico su base fisiologica. Evitare l'uso concomitante di induttori moderati del CYP3A con Alunbrig, inclusi ma non limitati a efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina e nafcillina. Se l'uso concomitante di induttori moderati del CYP3A è inevitabile, è possibile aumentare la dose a incrementi di 30 mg dopo 7 giorni di trattamento al dosaggio corrente di Alunbrig, in base alla tolleranza, fino a raggiungere una dose massima di Alunbrig pari al doppio di quella tollerata prima dell'inizio del trattamento con l'induttore moderato del CYP3A. Dopo l'interruzione del trattamento con un induttore moderato del CYP3A, riprendere Alunbrig al dosaggio tollerato prima dell'inizio del trattamento con l'induttore moderato del CYP3A.

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da brigatinib

Substrati del CYP3A

Studi *in vitro* negli epatociti hanno mostrato che brigatinib è un induttore del CYP3A4. Nei pazienti oncologici, la somministrazione combinata giornaliera di dosi multiple di 180 mg di Alunbrig con una dose singola orale di 3 mg di midazolam, un substrato sensibile al CYP3A, ha ridotto la C_{max} di midazolam del 16%, l' AUC_{0-INF} del 26% e l' AUC_{0-last} del 30%, in confronto alla somministrazione di una dose orale di 3 mg di midazolam da sola. Brigatinib riduce le concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono metabolizzati prevalentemente dal CYP3A. Pertanto, è necessario evitare la somministrazione combinata di Alunbrig con substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, fentanil, chinidina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus) in quanto i loro effetti potrebbero essere ridotti.

Alunbrig potrebbe, inoltre, avere un effetto induttore su altri enzimi e sistemi di trasporto (ad es. CYP2C e P-gp) attraverso lo stesso meccanismo responsabile dell'induzione del CYP3A (ad es. attivazione del recettore X del pregnano).

Substrati dei sistemi di trasporto

La somministrazione combinata di brigatinib con substrati della P-gp (ad es. digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina), della BCRP (ad es. metotressato, rosuvastatina, sulfasalazina), del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) e della proteina di estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1) e 2K (MATE2K) potrebbe aumentare le loro concentrazioni plasmatiche.

Controllare strettamente i pazienti quando si co-somministra Alunbrig con substrati di questi trasportatori con indice terapeutico ristretto (ad es. digossina, dabigatran, metotressato).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione nei soggetti di sesso maschile e femminile

Le donne potenzialmente fertili in terapia con Alunbrig devono essere avvisate di non iniziare una gravidanza, mentre gli uomini in terapia con Alunbrig devono essere avvisati di non concepire figli durante il trattamento. Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo contraccettivo non-ormonale efficace durante il trattamento con Alunbrig e per almeno 4 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Gli uomini con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono essere avvisati di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Alunbrig.

Gravidanza

Alunbrig può causare danni al feto se somministrato ad una donna in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati clinici relativi all'uso di Alunbrig in donne in gravidanza. Alunbrig non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento. Le donne in gravidanza o che iniziano una gravidanza durante il trattamento con Alunbrig devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se Alunbrig sia escreto nel latte materno. I dati disponibili non possono escludere la potenziale escrezione nel latte materno. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Alunbrig.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto di Alunbrig sulla fertilità umana. In base agli studi di tossicità a dose ripetuta su animali maschi, Alunbrig potrebbe ridurre la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di tali riscontri sulla fertilità umana non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alunbrig altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è necessaria cautela durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari poiché potrebbero manifestarsi disturbi visivi, capogiri o stanchezza durante il trattamento con Alunbrig.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$) segnalate nei pazienti in trattamento con Alunbrig al regime di dosaggio raccomandato sono state incremento di AST, incremento di CPK, iperglicemia, incremento di lipasi, iperinsulinemia, diarrea, incremento di ALT, incremento di amilasi, anemia, nausea, stanchezza, ipofosfatemia, conta linfocitaria diminuita, tosse, incremento di fosfatasi alcalina, eruzione cutanea, incremento di APTT, mialgia, cefalea, ipertensione, conta dei leucociti diminuita, dispnea e vomito.

Le reazioni avverse severe più comuni ($\geq 2\%$) segnalate nei pazienti in trattamento con Alunbrig al regime di dosaggio raccomandato, diverse dagli eventi correlati alla progressione tumorale, sono state infezione polmonare, polmonite, dispnea e ipertensione.

Tabella delle reazioni avverse

I dati descritti di seguito riflettono l'esposizione ad Alunbrig al regime di dosaggio raccomandato in tre studi clinici: uno studio di Fase 3 (ALTA 1 L) in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente non trattati con un inibitore di ALK (N = 136), uno studio di Fase 2 (ALTA) in pazienti trattati con Alunbrig con NSCLC positivo per ALK precedentemente andati in progressione con crizotinib (N = 110) e uno studio di Fase 1/2 di dose escalation/espansione della dose in pazienti con patologie maligne in stadio avanzato (N = 28). In tutti questi studi, la durata mediana dell'esposizione in pazienti in trattamento con Alunbrig al regime di dosaggio raccomandato è stata di 21,8 mesi.

Le reazioni avverse segnalate sono presentate nella Tabella 3 e sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi, ai termini standard e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di frequenza.

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3: Reazioni avverse segnalate nei pazienti in trattamento con Alunbrig (secondo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 4.03) al regime di 180 mg (N = 274)

| Classificazione per sistemi e organi | Categoria di frequenza | Reazioni avverse[†] qualsiasi grado | Reazioni avverse Grado 3-4 |
|---------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni | Molto comune | Infezione polmonare ^{a,b} Infezione del tratto respiratorio superiore | |
| | Comune | | Infezione polmonare ^a |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto comune | Anemia Conta linfocitaria diminuita APTT aumentato Conta dei leucociti diminuita Conta dei neutrofili diminuita | Conta linfocitaria diminuita |
| | Comune | Conta delle piastrine diminuita | APTT aumentato Anemia |
| | Non comune | | Conta dei neutrofili diminuita |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune | Iperglicemia Iperinsulinemia ^c Ipofosfatemia Ipomagnesiemia Ipercalcemia Iponatriemia Ipokaliemia Appetito ridotto | |
| | Comune | | Ipofosfatemia Iperglicemia Iponatriemia Ipokaliemia Appetito ridotto |
| Disturbi psichiatrici | Comune | Insonnia | |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Cefalea ^d Neuropatia periferica ^e Capogiri | |
| | Comune | Compromissione della memoria Disgeusia | Cefalea ^d Neuropatia periferica ^e |
| | Non comune | | Capogiro |
| Patologie dell'occhio | Molto comune | Disturbo visivo ^f | |
| | Comune | | Disturbo visivo ^f |
| Patologie cardiache | Comune | Bradycardia ^g QT dell'elettrocardiogramma prolungato Tachicardia ^h Palpitazioni | QT dell'elettrocardiogramma prolungato |
| | Non comune | | Bradycardia ^g |
| Patologie vascolari | Molto comune | Iperensione ⁱ | Iperensione ⁱ |

| Classificazione per sistemi e organi | Categoria di frequenza | Reazioni avverse[†] qualsiasi grado | Reazioni avverse Grado 3-4 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Molto comune | Tosse Dispnea ^j | |
| | Comune | Polmonite ^k | Polmonite ^k Dispnea ^j |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Lipasi aumentata Diarrea Amilasi aumentata Nausea Vomito Dolore addominale ^l Stipsi Stomatite ^m | Lipasi aumentata |
| | Comune | Bocca secca Dispepsia Flatulenza | Amilasi aumentata Nausea Dolore addominale ^l Diarrea |
| | Non comune | Pancreatite | Vomito Stomatite ^m Dispepsia Pancreatite |
| Patologie epatobiliari | Molto comune | AST aumentata ALT aumentata Fosfatasi alcalina aumentata | |
| | Comune | Lattico-deidrogenasi ematica aumentata Iperbilirubinemia | ALT aumentata AST aumentata Fosfatasi alcalina aumentata |
| | Non comune | | Iperbilirubinemia |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto comune | Eruzione cutanea ⁿ Prurito ^o | |
| | Comune | Cute secca Reazione di fotosensibilità ^p | Eruzione cutanea ⁿ Reazione di fotosensibilità ^p |
| | Non comune | | Cute secca Prurito ^o |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto comune | CPK ematica aumentata Mialgia ^q Artralgia | CPK ematica aumentata |
| | Comune | Dolore toracico muscoloscheletrico Dolore a un arto Rigidità muscoloscheletrica | |
| | Non comune | | Dolore a un arto Dolore toracico muscoloscheletrico Mialgia ^q |
| Patologie renali e urinarie | Molto comune | Creatinina ematica aumentata | |

| Classificazione per sistemi e organi | Categoria di frequenza | Reazioni avverse [†] qualsiasi grado | Reazioni avverse Grado 3-4 |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Stanchezza ^f Edema ^g Piressia | |
| | Comune | Dolore toracico non-cardiaco Fastidio al torace Dolore | Stanchezza ^f |
| | Non comune | | Piressia Edema ^g Dolore toracico non cardiaco |
| Esami diagnostici | Comune | Colesterolo ematico aumentato ^h Peso diminuito | |
| | Non comune | | Peso diminuito |

[†] Le frequenze per i termini delle reazioni avverse al farmaco associati a variazioni di laboratorio chimico ed ematologico sono state determinate in base alla frequenza delle variazioni anormali di laboratorio dal valore basale.
^a Include infezione polmonare atipica, infezione polmonare, infezione polmonare da aspirazione, infezione polmonare criptococcica, infezione del tratto respiratorio inferiore, infezione virale del tratto respiratorio inferiore, infezione polmonare
^b Include eventi di Grado 5
^c Grado non applicabile
^d Include cefalea, cefalea da sinusite, fastidio al capo, emicrania, cefalea muscolotensiva
^e Include parestesia, neuropatia sensoriale periferica, disestesia, iperestesia, ipoestesia, nevralgia, neuropatia periferica, neurotossicità, neuropatia motoria periferica, polineuropatia, sensazione di bruciore, nevralgia post-erpetica
^f Include percezione della profondità visiva alterata, cataratta, cecità per i colori acquisita, diplopia, glaucoma, pressione intraoculare aumentata, edema maculare, fotofobia, fotopsia, edema retinico, visione offuscata, acuità visiva ridotta, difetto del campo visivo, compromissione della visione, distacco vitreale, miodesopsie, amaurosi fugace
^g Include bradicardia, bradicardia sinusale
^h Include tachicardia sinusale, tachicardia, tachicardia atriale, aumento della frequenza cardiaca
ⁱ Include aumento della pressione sanguigna, ipertensione diastolica, ipertensione, ipertensione sistolica
^j Include dispnea, dispnea da sforzo
^k Include malattia polmonare interstiziale, polmonite
^l Include fastidio addominale, distensione addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio epigastrico
^m Include stomatite aftosa, stomatite, ulcera aftosa, ulcera della bocca, eruzione vescicolare della mucosa orale
ⁿ Include dermatite acneiforme, eritema, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso, dermatite, dermatite allergica, dermatite da contatto, eritema generalizzato, eruzione cutanea follicolare, orticaria, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica
^o Include prurito, prurito allergico, prurito generalizzato, prurito genitale, prurito vulvovaginale
^p Include reazione di fotosensibilità, eruzione polimorfa alla luce, dermatite solare
^q Include dolore muscoloscheletrico, mialgia, spasmi muscolari, tensione muscolare, contrazioni muscolari, fastidio muscoloscheletrico
^r Include astenia, stanchezza
^s Include edema delle palpebre, edema della faccia, edema periferico, edema periorbitale, tumefazione del viso, edema generalizzato, tumefazione periferica, angioedema, tumefazione delle labbra, gonfiore periorbitale, tumefazione cutanea, tumefazione della palpebra
^t Include colesterolo ematico aumentato, ipercolesterolemia

Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazioni avverse polmonari

Nello studio ALTA 1 L, il 2,9% dei pazienti ha presentato ILD/polmonite di qualsiasi grado nelle prime fasi del trattamento (entro 8 giorni), con ILD/polmonite di Grado 3-4 nel 2,2% dei pazienti. Non ci sono stati casi di ILD/polmonite fatale. Inoltre, il 3,7% dei pazienti ha presentato polmonite successivamente durante il trattamento.

Nello studio ALTA, il 6,4% dei pazienti ha presentato reazioni avverse polmonari di ogni grado, incluse ILD/polmonite, infezione polmonare e dispnea, nelle prime fasi del trattamento (entro 9 giorni, insorgenza mediana: 2 giorni); il 2,7% dei pazienti ha presentato reazioni avverse polmonari di Grado 3-4 e 1 paziente (0,5%) ha presentato infezione polmonare fatale. In seguito alle reazioni

avverse polmonari di Grado 1-2, il trattamento con Alunbrig è stato sospeso e ripreso oppure ne è stata ridotta la dose. Le reazioni avverse polmonari precoci si sono verificate anche in uno studio di dose escalation su pazienti (N = 137) (studio 101), inclusi tre casi fatali (ipossia, sindrome da distress respiratorio acuto e infezione polmonare). Inoltre, il 2,3% dei pazienti nello studio ALTA ha presentato polmonite successivamente durante il trattamento, con polmonite di Grado 3 riscontrata in 2 pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Anziani

Una reazione avversa polmonare precoce è stata riportata nel 10,1% dei pazienti di età \geq 65 anni rispetto al 3,1% dei pazienti di età $<$ 65 anni.

Ipertensione

Il 30% dei pazienti trattati con Alunbrig seguendo il regime di 180 mg ha presentato ipertensione, con un 11% che ha presentato ipertensione di Grado 3. Una riduzione della dose, a causa di ipertensione, è stata effettuata nell'1,5% dei pazienti che seguivano il regime di 180 mg. In tutti i pazienti è stato riscontrato un incremento della pressione sanguigna sistolica e diastolica media nel tempo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Bradycardia

L'8,4% dei pazienti trattati con Alunbrig secondo il regime di 180 mg ha presentato bradicardia.

Nell'8,4% dei pazienti che seguivano il regime di 180 mg è stata riscontrata frequenza cardiaca inferiore a 50 battiti al minuto (bpm) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Disturbi visivi

Il 14% dei pazienti trattati con Alunbrig secondo il regime di 180 mg ha presentato reazioni avverse visive. Tra queste, sono state segnalate tre reazioni avverse di Grado 3 (l'1,1%), inclusi edema maculare e cataratta.

In due pazienti (0,7%) che seguivano il regime di 180 mg è stata ridotta la dose in seguito a disturbi visivi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Neuropatia periferica

Il 20% dei pazienti trattati con Alunbrig secondo il regime di 180 mg ha presentato neuropatia periferica come reazione avversa. Tale reazione si è risolta nel trentatré per cento dei pazienti. La durata mediana di tali reazioni avverse è stata di 6,6 mesi, con una durata massima di 28,9 mesi.

Incremento di creatina fosfochinasi (CPK)

Nello studio ALTA 1 L e ALTA, il 64% dei pazienti trattati con Alunbrig secondo il regime di 180 mg ha presentato un incremento di CPK. L'incidenza degli incrementi di CPK di Grado 3-4 è stata del 18%. Il tempo mediano di insorgenza degli incrementi di CPK è risultato di 28 giorni.

Nel 10% dei pazienti che seguivano il regime di 180 mg è stata ridotta la dose in seguito all'incremento di CPK (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Incremento degli enzimi pancreatici

Il 47% e il 54% dei pazienti trattati con Alunbrig secondo il regime di 180 mg hanno presentato rispettivamente incremento di amilasi e lipasi. L'incidenza degli incrementi dell'amilasi e della lipasi di Grado 3-4 è stata rispettivamente del 7,7% e del 15%. Il tempo mediano di insorgenza degli incrementi dell'amilasi e della lipasi è risultato rispettivamente di 16 giorni e 29 giorni.

Nel 4,7% e nel 2,9% dei pazienti che seguivano il regime di 180 mg è stata ridotta la dose in seguito all'incremento rispettivamente della lipasi e dell'amilasi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Incremento degli enzimi epatici

Il 49% e il 68% dei pazienti trattati con Alunbrig secondo il regime di 180 mg hanno presentato incrementi rispettivamente di ALT e AST. L'incidenza degli incrementi di ALT e AST di Grado 3-4 è stata rispettivamente del 4,7% e del 3,6%.

Nello 0,7% e nell'1,1% dei pazienti che seguivano il regime di 180 mg è stata ridotta la dose in seguito all'incremento rispettivamente di ALT e AST (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Iperglicemia

Il sessantuno per cento dei pazienti ha presentato iperglicemia. L'incidenza dell'iperglicemia di Grado 3 è stata del 6,6%.

In nessun paziente è stata ridotta la dose in seguito all'iperglicemia.

Fotosensibilità e fotodermatosi

Un'analisi aggregata di sette studi clinici, con dati ottenuti da 804 pazienti trattati con Alunbrig a diversi regimi di dosaggio, ha rilevato che il 5,8% dei pazienti aveva manifestato reazioni di fotosensibilità e fotodermatosi, e lo 0,7% dei pazienti reazioni di Grado 3-4. La dose è stata ridotta nello 0,4% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con Alunbrig. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per l'insorgenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) e devono essere adottate misure di supporto appropriate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01ED04

Meccanismo d'azione

Brigatinib è un inibitore della tirosin-chinasi che ha come bersaglio l'ALK, l'oncogene c-ros 1 (ROS1) e il recettore del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R). Negli studi *in vitro* e *in vivo*, Brigatinib ha inibito l'autofosforilazione di ALK e la fosforilazione mediata da ALK della proteina di segnalazione a valle STAT3.

Brigatinib ha inibito la proliferazione *in vitro* delle linee cellulari che esprimono le proteine di fusione EML4-ALK e NPM-ALK e ha dimostrato inibizione dose-dipendente della crescita degli xenotrapianti

di NSCLC positivi a EML4-ALK nel topo. Brigatinib ha inibito la sopravvivenza *in vitro* e *in vivo* delle cellule che esprimono forme mutanti di EML4-ALK associate alla resistenza agli inibitori di ALK, incluse G1202R e L1196M.

Elettrofisiologia cardiaca

Nello studio 101, è stato rilevato un potenziale prolungamento dell'intervallo QT in 123 pazienti con patologie maligne in stadio avanzato in seguito all'assunzione di dosaggi di brigatinib da 30 mg a 240 mg una volta al giorno. La variazione media massima del QTcF (intervallo QT corretto con metodo Fridericia) è risultata inferiore a 10 millisecondi rispetto al valore basale. Un'analisi esposizione-QT non ha evidenziato un prolungamento dell'intervallo QTc dipendente dalla concentrazione.

Efficacia e sicurezza clinica

ALTA 1 L

La sicurezza e l'efficacia di Alunbrig sono state valutate in uno studio randomizzato (1:1), in aperto, multicentrico (ALTA 1 L) su 275 pazienti adulti affetti da NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non precedentemente sottoposti a una terapia mirata ad ALK. I criteri di eleggibilità hanno permesso l'arruolamento di pazienti con documentato riarrangiamento di ALK basato su un test *standard of care* locale e stato di performance ECOG di 0-2. Ai pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico era consentito di essere stati sottoposti fino a 1 precedente regime di chemioterapia. Erano eleggibili i pazienti neurologicamente stabili con metastasi del sistema nervoso centrale (SNC) trattate o non trattate, comprese le metastasi leptomeningee. Sono stati esclusi i pazienti con precedenti di malattia interstiziale polmonare, pneumopatia da farmaci o pneumopatia da radiazioni.

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 per ricevere Alunbrig 180 mg una volta al giorno con pretrattamento di 7 giorni a 90 mg una volta al giorno (N = 137) o crizotinib 250 mg per via orale due volte al giorno (N = 138). La randomizzazione è stata stratificata per metastasi cerebrali (presenti, assenti) e per uso precedente di chemioterapia per malattia localmente avanzata o metastatica (sì, no).

Ai pazienti nel braccio crizotinib andati incontro a progressione della malattia è stato offerto di passare al trattamento con Alunbrig. Fra tutti i 121 pazienti che erano stati randomizzati al braccio crizotinib e avevano sospeso il trattamento dello studio al momento dell'analisi finale, 99 pazienti (82%) hanno ricevuto successivamente inibitori della tirosin-chinasi (TKI) ALK. Ottanta pazienti (66%) che erano stati randomizzati al braccio crizotinib hanno ricevuto successivamente il trattamento con Alunbrig, inclusi 65 pazienti (54%) che hanno effettuato il passaggio all'altro trattamento dello studio.

L'outcome principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) valutato da un Comitato di Revisione Indipendente in Cieco (BIRC). Gli outcome aggiuntivi valutati dal BIRC includevano tasso confermato di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta (DOR), tempo alla risposta, tasso di controllo della malattia (DCR), ORR intracranica, PFS intracranica e DOR intracranica. Gli esiti valutati dallo sperimentatore includevano PFS e sopravvivenza globale.

I dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia nello studio ALTA 1 L erano: età mediana 59 anni (intervallo tra 27 e 89 anni; il 32% con 65 anni e oltre), 59% etnia caucasica e 39% etnia asiatica, 55% donne, 39% PS ECOG 0 e 56% PS ECOG 1, 58% mai stati fumatori, 93% stadio IV, 96% istologia adenocarcinoma, 30% metastasi SNC al basale, 14% precedente radioterapia dell'encefalo e 27% precedente chemioterapia. Le sedi di metastasi extra-toraciche includevano l'encefalo (30% dei pazienti), le ossa (31% dei pazienti) e il fegato (20% dei pazienti). L'intensità di dose relativa mediana è stata del 97% per Alunbrig e del 99% per crizotinib.

All'analisi primaria eseguita a una durata mediana di follow-up di 11 mesi nel braccio Alunbrig, lo studio ALTA 1 L ha raggiunto il suo endpoint primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dal BIRC.

Un'analisi ad interim specificata dal protocollo, con data limite 28 giugno 2019, è stata eseguita a una durata mediana di follow-up di 24,9 mesi nel braccio Alunbrig La PFS mediana valutata dal BIRC nella popolazione ITT è stata di 24 mesi nel braccio Alunbrig e di 11 mesi nel braccio crizotinib (HR = 0,49 [IC al 95% (0,35; 0,68)], $p < 0,0001$).

Di seguito sono presentati i risultati ottenuti dall'analisi finale specificata dal protocollo, con data dell'ultimo contatto con l'ultimo paziente al 29 gennaio 2021 ed eseguita a una durata mediana di follow-up di 40,4 mesi nel braccio Alunbrig.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio ALTA IL (popolazione ITT)

| Parametri di efficacia | Alunbrig N = 137 | Crizotinib N = 138 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Durata mediana del follow-up (mesi) ^a | 40,4 (intervallo: 0,0; 52,4) | 15,2 (intervallo: 0,1; 51,7) |
| Parametri di efficacia primari | | |
| PFS (BIRC) | | |
| Numero di pazienti con eventi, n (%) | 73 (53,3%) | 93 (67,4%) |
| Malattia progressiva, n (%) | 66 (48,2%) ^b | 88 (63,8%) ^c |
| Decesso, n (%) | 7 (5,1%) | 5 (3,6%) |
| Mediana (in mesi) (IC al 95%) | 24,0 (18,5; 43,2) | 11,1 (9,1; 13,0) |
| Hazard ratio (IC al 95%) | 0,48 (0,35; 0,66) | |
| p-value log-rank ^d | < 0,0001 | |
| Parametri di efficacia secondari | | |
| Tasso confermato di risposta obiettiva (BIRC) | | |
| Responder, n (%) (IC al 95%) | 102 (74,5%) (66,3; 81,5) | 86 (62,3%) (53,7; 70,4) |
| p-value ^{d,e} | 0,0330 | |
| Risposta completa, % | 24,1% | 13,0% |
| Risposta parziale, % | 50,4% | 49,3% |
| Durata della risposta confermata (BIRC) | | |
| Mediana (mesi) (IC al 95%) | 33,2 (22,1; NS) | 13,8 (10,4; 22,1) |
| Sopravvivenza globale^f | | |
| Numero di eventi, n (%) | 41 (29,9%) | 51 (37,0%) |
| Mediana (in mesi) (IC al 95%) | NS (NS, NS) | NS (NS, NS) |
| Hazard ratio (IC al 95%) | 0,81 (0,53; 1,22) | |
| p-value log-rank ^d | 0,3311 | |
| Sopravvivenza globale a 36 mesi | 70,7% | 67,5% |

BIRC = Comitato di Revisione Indipendente in Cieco; NS = Non Stimabile; IC = Intervallo di Confidenza I risultati presentati in questa tabella si basano sull'analisi finale di efficacia con data dell'ultimo contatto con l'ultimo paziente al 29 gennaio 2021.

^aDurata del follow-up per l'intero studio

^bIncludi 3 pazienti con radioterapia palliativa dell'encefalo

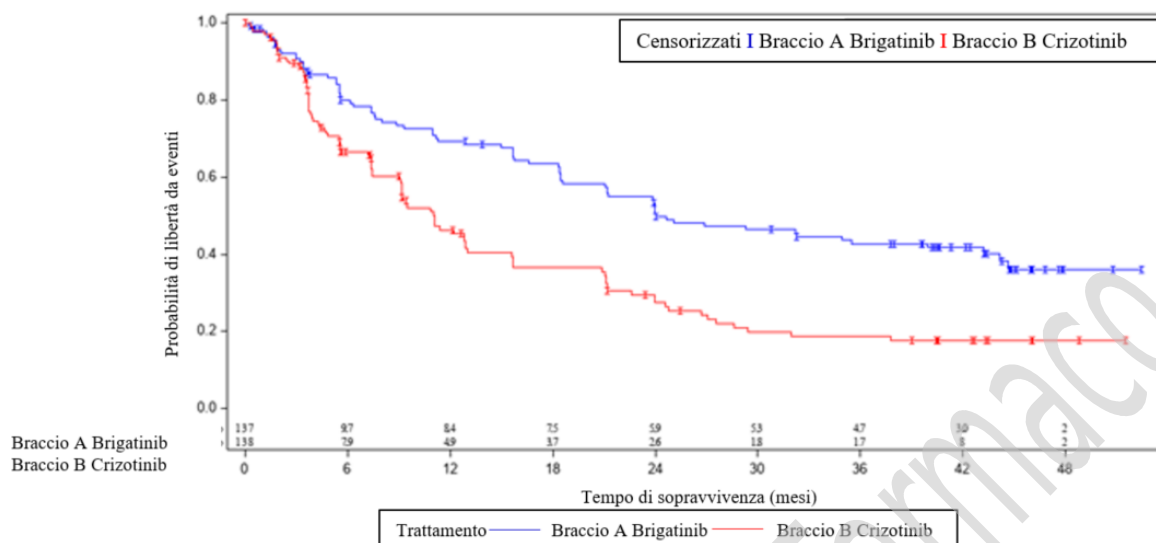
^cIncludi 9 pazienti con radioterapia palliativa dell'encefalo

^dStratificato in base alla presenza di metastasi iCNS al basale e chemioterapia precedente per malattia localmente avanzata o metastatica per test log-rank e test di Cochran Mantel-Haenszel, rispettivamente

^eDa un test di Cochran Mantel-Haenszel

^fAi pazienti nel braccio crizotinib andati incontro a progressione della malattia è stato offerto di passare al trattamento con Alunbrig.

Figura 1: Grafico Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dal BIRC nello studio ALTA 1 L



I risultati presentati in questo grafico si basano sull'analisi finale di efficacia con data dell'ultimo contatto con l'ultimo paziente al 29 gennaio 2021

La valutazione del BIRC dell'efficacia intracranica secondo i criteri RECIST v1.1 in pazienti con qualsiasi metastasi cerebrale e nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili (≥ 10 mm di diametro più lungo) al basale è riepilogata nella Tabella 5.

Tabella 5: Efficacia intracranica valutata dal BIRC nei pazienti nello studio ALTA 1 L

| Parametri di efficacia | Pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale | |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| | Alunbrig N = 18 | Crizotinib N = 23 |
| Tasso confermato di risposta obiettiva intracranica | | |
| Responder, n (%) (IC al 95%) | 14 (77,8%) (52,4; 93,6) | 6 (26,1%) (10,2; 48,4) |
| p-value ^{a,b} | 0,0014 | |
| Risposta completa, % | 27,8% | 0,0% |
| Risposta parziale, % | 50,0% | 26,1% |
| Durata della risposta intracranica confermata^c | | |
| Mediana (mesi) (IC al 95%) | 27,9 (5,7, NS) | 9,2 (3,9, NS) |
| | Pazienti con metastasi cerebrali qualsiasi al basale | |
| | Alunbrig N = 47 | Crizotinib N = 49 |
| Tasso confermato di risposta obiettiva intracranica | | |
| Responder, n (%) (IC al 95%) | 31 (66,0%) (50,7; 79,1) | 7 (14,3%) (5,9; 27,2) |
| p-value ^{a,b} | < 0,0001 | |
| Risposta completa (%) | 44,7% | 2,0% |
| Risposta parziale (%) | 21,3% | 12,2% |
| Durata della risposta intracranica confermata^c | | |
| Mediana (mesi) (IC al 95%) | 27,1 (16,9; 42,8) | 9,2 (3,9; NS) |
| PFS intracranica^d | | |
| Numero di pazienti con eventi, n (%) | 27 (57,4%) | 35 (71,4%) |
| Malattia progressiva, n (%) | 27 (57,4%) ^e | 32 (65,3%) ^f |
| Decesso, n (%) | 0 (0,0%) | 3 (6,1%) |
| Mediana (in mesi) (IC al 95%) | 24,0 (12,9; 30,8) | 5,5 (3,7; 7,5) |
| Hazard ratio (IC al 95%) | 0,29 (0,17; 0,51) | |
| p-value log-rank ^a | < 0,0001 | |

IC = Intervallo di Confidenza; NS = Non Stimabile

I risultati presentati in questa tabella si basano sull'analisi finale di efficacia con data dell'ultimo contatto con l'ultimo paziente al 29 gennaio 2021.

^aStratificato in base alla presenza di chemioterapia precedente per malattia localmente avanzata o metastatica per test log-rank e test di Cochran Mantel-Haenszel, rispettivamente

^bDa un test di Cochran Mantel-Haenszel

^cMisurato dalla data della prima risposta intracranica confermata fino alla data della progressione della malattia intracranica (nuove lesioni intracraniche, crescita del diametro della lesione intracranica bersaglio $\geq 20\%$ da nadir o progressione inequivocabile di lesioni intracraniche non bersaglio) o decesso o censorizzazione

^dMisurata dalla data di randomizzazione fino alla data di progressione della malattia intracranica (nuove lesioni intracraniche, crescita del diametro della lesione intracranica bersaglio $\geq 20\%$ da nadir o progressione inequivocabile di lesioni intracraniche non bersaglio) o decesso o censorizzazione.

^eInclude 1 paziente con radioterapia palliativa dell'encefalo

^fInclude 3 pazienti con radioterapia palliativa dell'encefalo

ALTA

La sicurezza e l'efficacia di Alunbrig sono state valutate in uno studio randomizzato (1:1), in aperto, multicentrico (ALTA) su 222 pazienti adulti affetti da NSCLC positivo per ALK localmente avanzato o metastatico andati in progressione con crizotinib. I criteri di eleggibilità hanno permesso l'arruolamento di pazienti con documentato riarrangiamento di ALK basato su un test validato, stato di performance ECOG di 0-2 e precedente chemioterapia. Inoltre, sono stati inclusi i pazienti con metastasi nel sistema nervoso centrale (SNC) purché fossero neurologicamente stabili e non richiedessero un aumento della dose di corticosteroidi. I pazienti con precedenti di malattia interstiziale polmonare o pneumopatia da medicinali sono stati esclusi.

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 nell'assunzione di Alunbrig 90 mg una volta al giorno (regime di 90 mg, N = 112) oppure 180 mg una volta al giorno con pretrattamento di 7 giorni a 90 mg una volta al giorno (regime di 180 mg, N = 110). La durata mediana del follow-up è stata di 22,9 mesi. La randomizzazione è stata stratificata per metastasi cerebrali (presenti, assenti) e per risposta migliore alla precedente terapia con crizotinib (risposta completa o parziale, qualsiasi altra risposta/non nota).

L'outcome principale era il tasso confermato di risposta obiettiva (ORR) secondo Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) valutato dallo sperimentatore. Gli outcome aggiuntivi includevano l'ORR confermato valutato da un Comitato di Revisione Indipendente (IRC), il tempo alla risposta, la sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS), la durata della risposta (DOR), la sopravvivenza globale, l'ORR intracranica e la DOR intracranica valutati da un IRC.

I dati demografici al basale e le caratteristiche delle malattie nello studio ALTA erano: età mediana 54 anni (intervallo tra 18 e 82 anni; il 23% con 65 anni e oltre), 67% etnia caucasica e 31% etnia asiatica, 57% donne, 36% PS ECOG 0, 57% PS ECOG 1, 7% PS ECOG 2, 60% mai stati fumatori, 35% ex-fumatori, 5% fumatori, 98% stadio IV, 97% adenocarcinoma, 74% precedente chemioterapia. Le sedi più comuni di metastasi extra-toracica includevano l'encefalo (69%, dei quali il 62% aveva ricevuto precedente radioterapia cerebrale), le ossa (39%) e il fegato (26%).

I risultati di efficacia delle analisi dello studio ALTA sono riassunti nella Tabella 6 e la curva di Kaplan-Meier (KM) per la PFS valutata dallo sperimentatore è mostrata nella Figura 2.

Tabella 6: Risultati di efficacia nello studio ALTA (popolazione ITT)

| Parametro di efficacia | Valutazione dello sperimentatore | | Valutazione dell'IRC | |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | regime 90 mg* N = 112 | regime 180 mg† N = 110 | regime 90 mg* N = 112 | regime 180 mg† N = 110 |
| Tasso di risposta obiettiva | | | | |
| (%) | 46% | 56% | 51% | 56% |
| IC‡ | (35; 57) | (45; 67) | (41; 61) | (47; 66) |
| Tempo alla risposta | | | | |
| Mediana (mesi) | 1,8 | 1,9 | 1,8 | 1,9 |
| Durata della risposta | | | | |
| Mediana (mesi) | 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) |
| Sopravvivenza libera da progressione della malattia | | | | |
| Mediana (mesi) | 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) |
| Sopravvivenza globale | | | | |
| Mediana (mesi) | 29,5 | 34,1 | NA | NA |
| IC 95% | (18,2; NS) | (27,7; NS) | NA | NA |
| Probabilità di sopravvivenza a 12 mesi (%) | 70,3% | 80,1% | NA | NA |

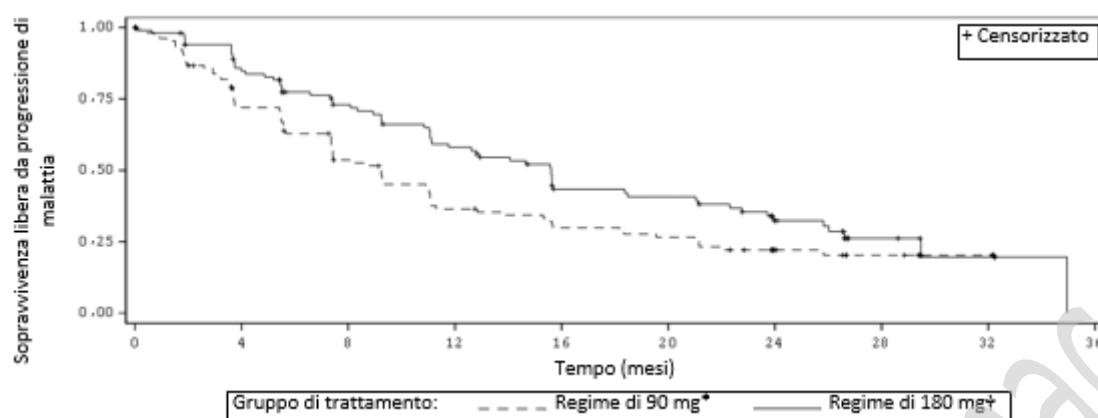
IC = Intervallo di Confidenza; NS = Non Stimabile; NA = Non Applicabile

*regime di 90 mg una volta al giorno

†regime di 180 mg una volta al giorno con pretrattamento di 7 giorni a 90 mg una volta al giorno

‡L'intervallo di confidenza per l'ORR valutato dallo sperimentatore è del 97,5%, mentre per l'ORR valutato dall'IRC è del 95%

Figura 2: Sopravvivenza libera da progressione sistemica della malattia valutata dallo sperimentatore: popolazione ITT per braccio di trattamento (ALTA)



Abbreviazioni: ITT = Intent-to-treat

Nota: la sopravvivenza libera da progressione è stata definita come il tempo dall'inizio del trattamento fino alla data di prima evidenza di progressione della malattia o fino al decesso, a seconda di quale si verifica prima.

*regime di 90 mg una volta al giorno

†regime di 180 mg una volta al giorno con pretrattamento di 7 giorni a 90 mg una volta al giorno

Le valutazioni dell'IRC sull'ORR intracranica e sulla durata della risposta intracranica nei pazienti dello studio ALTA con metastasi cerebrali misurabili (diametro più lungo ≥ 10 mm) al basale sono riassunte nella Tabella 7

Tabella 7: Efficacia intracranica nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale nello studio ALTA

| Parametro di efficacia valutato dall'IRC | Pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale | |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
| | Regime di 90 mg* (N = 26) | Regime di 180 mg† (N = 18) |
| Tasso di risposta obiettiva intracranica | | |
| (%) | 50% | 67% |
| IC 95% | (30, 70) | (41, 87) |
| Tasso di controllo della malattia intracranica | | |
| (%) | 85% | 83% |
| IC 95% | (65, 96) | (59, 96) |
| Durata della risposta intracranica‡ | | |
| Mediana (mesi) | 9,4 | 16,6 |
| IC 95% | (3,7; 24,9) | (3,7; NS) |

IC% = Intervallo di Confidenza; NS = Non Stimabile

*regime di 90 mg una volta al giorno

†regime di 180 mg una volta al giorno con pretrattamento di 7 giorni a 90 mg una volta al giorno

‡Gli eventi includono progressione della malattia intracranica (nuove lesioni, crescita $\geq 20\%$ dal nadir del diametro delle lesioni intracraniche target oppure progressione inequivocabile delle lesioni intracraniche non-target) o il decesso.

Nei pazienti con qualsiasi metastasi cerebrale al basale, il tasso di controllo della malattia intracranica è risultato del 77,8% (IC 95% 67,2-86,3) nel braccio a 90 mg (N = 81) e dell'85,1% (IC 95% 75-92,3) nel braccio a 180 mg (N = 74).

Studio 101

In un altro studio di dose-finding, 25 pazienti con NSCLC positivo per ALK che erano andati in progressione con crizotinib sono stati trattati con Alunbrig seguendo il regime di 180 mg una volta al giorno con pretrattamento di 7 giorni a 90 mg una volta al giorno. Di questi, 19 pazienti hanno mostrato una risposta obiettiva confermata valutata dallo sperimentatore (il 76%; IC 95%: 55, 91) e la

durata mediana della risposta stimata con metodo KM nei 19 responsivi è stata di 26,1 mesi (IC 95%: 7,9, 26,1). La PFS mediana stimata con metodo KM è stata di 16,3 mesi (IC 95%: 9,2, NS) e la probabilità di sopravvivenza globale a 12 mesi è stata dell'84,0% (IC 95%: 62,8, 93,7).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Alunbrig in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione di carcinoma polmonare (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nello studio 101, in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di brigatinib (30-240 mg) nei pazienti, il tempo mediano per la concentrazione massima (T_{max}) è risultato di 1-4 ore dalla dose. Dopo una singola dose e allo steady state, l'esposizione sistemica è risultata proporzionale alla dose nell'intervallo di dose di 60-240 mg una volta al giorno. È stato riscontrato un modesto accumulo con dosaggi ripetuti (media geometrica del rapporto di accumulo: da 1,9 a 2,4). La C_{max} media geometrica allo steady state di brigatinib alle dosi di 90 mg e 180 mg una volta al giorno è risultata rispettivamente di 552 e 1.452 ng/mL, mentre l' $AUC_{0-\tau}$ corrispondente è risultata rispettivamente di 8.165 e 20.276 h·ng/mL. Brigatinib è un substrato delle proteine di trasporto P-gp e BCRP.

In soggetti sani, un pasto ricco di grassi ha ridotto la C_{max} di brigatinib rispetto al digiuno notturno del 13%, senza effetto sull'AUC. Brigatinib può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Brigatinib è risultato moderatamente legato (91%) alle proteine plasmatiche umane e il legame non è risultato dipendente dalla concentrazione. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma è di 0,69. In pazienti trattati con brigatinib 180 mg una volta al giorno, la media geometrica del volume apparente di distribuzione (V_z/F) di brigatinib allo steady state è risultata di 307 L, indice di una distribuzione moderata nei tessuti.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che brigatinib è metabolizzato principalmente da CYP2C8 e da CYP3A4, e in misura notevolmente minore da CYP3A5.

In seguito alla somministrazione orale di una singola dose di 180 mg di [^{14}C]brigatinib a soggetti sani, la N-demetilazione e la coniugazione con la cisteina sono risultate essere le due vie metaboliche di clearance principali. In urina e feci, il 48%, 27%, e 9,1% della dose radioattiva sono stati escreti rispettivamente come brigatinib inalterato, N-desmetil-brigatinib (AP26123) e brigatinib coniugato con cisteina. Brigatinib inalterato è stato il componente radioattivo circolante principale (92%) assieme ad AP26123 (3,5%), il metabolita primario osservato anche *in vitro*. Nei pazienti, allo steady state, l'AUC nel plasma di AP26123 è risultata < 10% dell'esposizione a brigatinib. In saggi cellulari e della chinasi *in vitro*, il metabolita AP26123 ha inibito ALK con una potenza circa 3 volte inferiore rispetto a brigatinib.

Eliminazione

Nei pazienti trattati con brigatinib 180 mg una volta al giorno, la media geometrica della clearance orale apparente (CL/F) di brigatinib allo steady state è risultata di 8,9 L/h, mentre l'emivita plasmatica di eliminazione mediana è risultata di 24 ore.

La via di escrezione primaria di brigatinib sono le feci. In sei soggetti sani di sesso maschile ai quali è stata somministrata una singola dose orale di 180 mg di [¹⁴C]brigatinib, il 65% della dose somministrata è stato recuperato nelle feci, mentre il 25% della dose somministrata è stato recuperato nell'urina. Brigatinib inalterato rappresentava rispettivamente il 41% e l'86% della radioattività totale nelle feci e nell'urina, mentre il resto era costituito da metaboliti.

Popolazioni specifiche

Compromissione epatica

La farmacocinetica di brigatinib è stata caratterizzata in soggetti sani con funzione epatica normale (N = 9) e pazienti con compromissione epatica lieve (classe di Child-Pugh A, N = 6), moderata (classe di Child-Pugh B, N = 6) o severa (classe di Child-Pugh C, N = 6). La farmacocinetica di brigatinib è risultata simile tra i soggetti sani con funzione epatica normale e i pazienti con compromissione epatica lieve (classe di Child-Pugh A) o moderata (classe di Child-Pugh B). L'AUC_{0-INF} libera è risultata più elevata del 37% nei pazienti con compromissione epatica severa (classe di Child-Pugh C) rispetto ai soggetti sani con funzione epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di brigatinib è simile nei pazienti con funzione renale normale e nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (eGFR ≥ 30 mL/min), in base ai risultati delle analisi di farmacocinetica di popolazione. In uno studio di farmacocinetica, l'AUC_{0-INF} libera è risultata più elevata del 94% nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min, N = 6) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min, N = 8) (vedere paragrafo 4.2).

Etnia e genere

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato un impatto di etnia e sesso sulla farmacocinetica di brigatinib.

Età, peso corporeo e concentrazioni di albumina

Le analisi di farmacocinetica di popolazione hanno evidenziato che il peso corporeo, l'età e la concentrazione di albumina non hanno avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di brigatinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di farmacologia di sicurezza con brigatinib hanno identificato possibili effetti polmonari (frequenza respiratoria alterata; a 1-2 volte la C_{max} umana), effetti cardiovascolari (frequenza cardiaca e pressione sanguigna alterate; a 0,5 volte la C_{max} umana) ed effetti renali (funzione renale ridotta; a 1-2,5 volte la C_{max} umana), ma non hanno indicato un potenziale prolungamento dell'intervallo QT o potenziali effetti neuro-funzionali.

Le reazioni avverse riscontrate negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinici di possibile rilevanza per l'uso clinico sono risultate su: sistema gastrointestinale, midollo osseo, occhi, testicoli, fegato, reni, ossa e cuore. Tali effetti sono risultati generalmente reversibili durante il periodo di recupero senza dosaggio, con l'eccezione degli effetti a carico di occhi e testicoli per mancanza di recupero.

In studi sulla tossicità a dosi ripetute, sono stati notati cambiamenti polmonari (macrofagi alveolari schiumosi) nelle scimmie a un'AUC ≥ 0,2 volte quella umana; tuttavia, tali cambiamenti sono risultati minimi e simili a quelli segnalati come precedenti riscontri in scimmie naïve e non ci sono state evidenze cliniche di distress respiratorio nelle suddette scimmie.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con brigatinib.

Brigatinib non è risultato mutagenico *in vitro* nei test di reversione batterica (Ames) o nei test di aberrazioni cromosomiche su cellule di mammifero, ma sono stati osservati lievi aumenti nel numero di micronuclei in un test dei micronuclei su midollo osseo di ratto. Il meccanismo dell'induzione del micronucleo è risultato essere una segregazione cromosomica anormale (aneugenicità) e non un effetto clastogenico sui cromosomi. L'effetto è stato osservato a circa cinque volte l'esposizione umana al dosaggio di 180 mg una volta al giorno.

Brigatinib può compromettere la fertilità maschile. È stata riscontrata tossicità testicolare negli studi su animali con dosi ripetute. Nei ratti, le osservazioni includevano diminuzione del peso dei testicoli, delle vescicole seminali e della ghiandola prostatica, e degenerazione dei tubuli testicolari; tali riscontri non sono risultati reversibili durante il periodo di recupero. Nelle scimmie, le osservazioni includevano diminuzione delle dimensioni dei testicoli ed evidenze microscopiche di ipospermatogenesi; tali effetti sono risultati reversibili durante il periodo di recupero. In generale, questi effetti sugli organi riproduttivi maschili nei ratti e nelle scimmie si sono verificati ad esposizioni $\geq 0,2$ volte rispetto all'AUC osservata nei pazienti con dosaggio di 180 mg una volta al giorno. Non sono stati osservati apparenti effetti avversi sugli organi riproduttivi femminili negli studi di tossicologia generale su ratti e scimmie.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale che ha previsto la somministrazione a ratti in gravidanza di dosi giornaliere di brigatinib durante l'organogenesi, sono state osservate anomalie scheletriche correlate alla dose, a dosaggi bassi fino a circa 0,7 volte l'esposizione umana in base all'AUC al dosaggio di 180 mg una volta al giorno. Le osservazioni includevano morte embrionale, ridotta crescita fetale e variazioni scheletriche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Talco
Macrogol
Alcol polivinilico
Biossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Alunbrig 30 mg compresse rivestite con film

Flaconi rotondi a imboccatura larga in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite a prova di bambino in polipropilene composto da due parti con termosaldatura di protezione in alluminio, contenenti 60 o 120 compresse rivestite con film e un contenitore in HDPE contenente un setaccio molecolare essiccante.

Blister trasparente in policlorotrifluoroetilene (PCTFE) con sigillatura in alluminio laminato con carta termosaldante in un astuccio in cartone, contenente 28, 56 o 112 compresse rivestite con film

Alunbrig 90 mg compresse rivestite con film

Flaconi rotondi a imboccatura larga in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite a prova di bambino in polipropilene composto da due parti con termosaldatura di protezione in alluminio, contenenti 7 o 30 compresse rivestite con film e un contenitore in HDPE contenente un setaccio molecolare essiccante.

Blister trasparente in policlorotrifluoroetilene (PCTFE) con sigillatura in alluminio laminato con carta termosaldante in un astuccio in cartone, contenente 7 o 28 compresse rivestite con film.

Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film

Flaconi rotondi a imboccatura larga in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite a prova di bambino in polipropilene composto da due parti con termosaldatura di protezione in alluminio, contenenti 30 compresse rivestite con film e un contenitore in HDPE contenente un setaccio molecolare essiccante.

Blister trasparente in policlorotrifluoroetilene (PCTFE) con sigillatura in alluminio laminato con carta termosaldante in un astuccio in cartone, contenente 28 compresse rivestite con film.

Confezione di avvio al trattamento Alunbrig 90 mg e Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione consiste di un imballaggio esterno con due astucci interni contenenti:

- Alunbrig 90 mg compresse rivestite con film
1 blister trasparente in policlorotrifluoroetilene (PCTFE) con sigillatura in alluminio laminato con carta termosaldante in un astuccio in cartone, contenente 7 compresse rivestite con film.
- Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film
3 blister trasparenti in policlorotrifluoroetilene (PCTFE) con sigillatura in alluminio laminato con carta termosaldante in un astuccio in cartone, contenente 21 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertire i pazienti di tenere il contenitore di essiccante nel flacone e di non ingerirlo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alunbrig 30 mg compresse rivestite con film

| | |
|------------------|----------------------------|
| EU/1/18/1264/001 | 60 compresse per flacone |
| EU/1/18/1264/002 | 120 compresse per flacone |
| EU/1/18/1264/011 | 28 compresse per astuccio |
| EU/1/18/1264/003 | 56 compresse per astuccio |
| EU/1/18/1264/004 | 112 compresse per astuccio |

Alunbrig 90 mg compresse rivestite con film

| | |
|------------------|---------------------------|
| EU/1/18/1264/005 | 7 compresse per flacone |
| EU/1/18/1264/006 | 30 compresse per flacone |
| EU/1/18/1264/007 | 7 compresse per astuccio |
| EU/1/18/1264/008 | 28 compresse per astuccio |

Alunbrig 180 mg compresse rivestite con film

| | |
|------------------|---------------------------|
| EU/1/18/1264/009 | 30 compresse per flacone |
| EU/1/18/1264/010 | 28 compresse per astuccio |

Confezione di avvio al trattamento Alunbrig

| | |
|------------------|------------------------------------------------|
| EU/1/18/1264/012 | 7 x 90 mg + 21 x 180 mg compresse per astuccio |
|------------------|------------------------------------------------|

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di lanciare Alunbrig in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in

commercio (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) deve concordare i contenuti e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione ed eventuali altri aspetti del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il MAH dovrà assicurarsi che, in ciascuno Stato Membro in cui Alunbrig viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi se ne prende cura che prevedono di prescrivere e usare Alunbrig abbiano accesso al/siano provvisti del seguente pacchetto educativo:

- **Una scheda di allerta per il paziente**

La scheda di allerta per il paziente dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un messaggio che avverte che il paziente fa uso di Alunbrig per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente in qualsiasi momento, incluso in condizioni di emergenza
- Il trattamento con Alunbrig può aumentare il rischio di eventi polmonari ad insorgenza precoce (inclusi malattia interstiziale polmonare e polmonite)
- Segni o sintomi relativi alla sicurezza e quando si necessita dell'attenzione dell'operatore sanitario
- Dettagli di contatto del prescrittore di Alunbrig

Agenzia Italiana del Farmaco