

GATINIX

Brigatinib 90 y 180 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de GATINIX 90 mg contiene:	
Brigatinib	90,00 mg
Lactosa monohidrato	72,96 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Hidroxiopropilcelulosa	9,95 mg
Almidón glicolato de sodio	6,18 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,96 mg
Estearato de magnesio	2,95 mg
Alcohol polivinílico	2,47 mg
Colorante dióxido de titanio (CI77891)	1,39 mg
Polietilenglicol 4000	1,25 mg
Talco	0,91 mg
Laca aluminica de amarillo de quinoleína (CI 47005)	0,13 mg
Colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090)	0,02 mg

Cada comprimido recubierto de GATINIX 180 mg contiene:	
Brigatinib	180,00 mg
Lactosa monohidrato	145,92 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Hidroxiopropilcelulosa	19,90 mg
Almidón glicolato de sodio	12,36 mg
Dióxido de silicio coloidal	7,92 mg
Estearato de magnesio	5,90 mg
Alcohol polivinílico	4,94 mg
Colorante dióxido de titanio (CI 77891)	2,59 mg
Polietilenglicol 4000	2,50 mg
Talco	1,83 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca aluminica (CI 19140:1)	0,25 mg
Colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492)	0,25 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos inhibidores de la proteína quinasa - Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), código ATC: L01ED04.

INDICACIONES

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Brigatinib es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P y BCRP. Brigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Brigatinib se une de forma moderada (91%) a proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración. La tasa de concentración sangre-plasma es de 0,69.

Biotransformación

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

Eliminación

La principal vía de excreción de Brigatinib son las heces.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Las propiedades farmacocinéticas de Brigatinib son similares en pacientes sanos con una función hepática normal y en los pacientes con una insuficiencia hepática leve (escala Child-Pugh clase A) o moderada (escala Child-Pugh clase B).

Insuficiencia renal

Las propiedades farmacocinéticas de Brigatinib son similares en pacientes con una función renal normal y los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (IFG \geq 30 mL/min)

Raza y sexo

La raza y el sexo no tienen efecto en las propiedades farmacocinéticas de Brigatinib.

Edad, peso corporal y concentraciones de albúmina

El peso corporal, la edad, y la concentración de albúmina no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Brigatinib.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis inicial recomendada de BRIGATINIB es de 90 mg una vez al día durante los primeros siete días y a continuación, 180 mg una vez al día. Si el tratamiento con BRIGATINIB se interrumpe durante 14 días o más por motivos que no estén relacionados con reacciones adversas, el tratamiento se debe reanudar a la dosis de 90 mg una vez al día durante siete días antes de aumentarla a la dosis previamente tolerada. Si se olvida una dosis o si vomita tras la toma de la dosis, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada. El tratamiento se debe continuar siempre que se observe beneficio clínico.

Ajuste de la dosis

Puede ser necesario interrumpir la dosis y/o reducirlas en función de la tolerabilidad y seguridad de cada paciente. La tabla 1 resume los niveles de reducción de dosis de BRIGATINIB.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de BRIGATINIB

Dosis	Niveles de reducción de dosis		
	Primero	Segundo	Tercero
90 mg una vez al día (los primeros siete días)	Reducir a 60 mg una vez al día	Interrumpir de forma permanente	No procede
180 mg una vez al día	Reducir a 120 mg una vez al día	Reducir a 90 mg una vez al día	Reducir a 60 mg una vez al día

El tratamiento con BRIGATINIB se debe interrumpir de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día. La Tabla 2 resume las recomendaciones de las modificaciones de dosis de BRIGATINIB para el tratamiento de las reacciones adversas:

Tabla 2: Modificaciones recomendadas de dosis de BRIGATINIB por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificaciones de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) /Neumonitis	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> •Si se produce durante los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial, a continuación, reanudar con la misma dosis y no aumentar a la dosis de 180 mg una vez al día. •Si la EPI/neumonitis se produce después de los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial y, a continuación, reanudar con la misma dosis. •Si la EPI/neumonitis se vuelve a producir, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con BRIGATINIB.
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> •Si la EPI/neumonitis se produce durante los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial y, a continuación, reanudar con la siguiente dosis inferior descrita en la Tabla 1 y no aumentar a la dosis de 180 mg una vez al día. •Si la EPI/neumonitis se produce después de los primeros siete días de tratamiento, se debe interrumpir BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial. Se debe reanudar el tratamiento con BRIGATINIB con la siguiente dosis inferior descrita en la Tabla 1. •Si la EPI/neumonitis reaparece, se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 100 mmHg, intervención médica indicada,	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que la hipertensión recupere el grado \leq 1 (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg), reanudar a posteriori con la misma dosis.

	más de un medicamento antihipertensivo o más de un tratamiento intensivo que el usado previamente)	<ul style="list-style-type: none"> •Si hipertensión de grado 3 reaparece, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que ésta pase a grado \leq 1, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.
	Hipertensión de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, indicada intervención de urgencia)	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que la hipertensión recupere grado \leq 1 (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg), reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente. •Si la hipertensión de grado 4 reaparece, se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente.
Bradycardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 ppm)	Bradycardia sintomática	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo \geq 60 ppm. •Si se identifica un medicamento concomitante que se conoce que produce bradicardia y se interrumpe su tratamiento o se ajusta su dosis, se debe reanudar el tratamiento con BRIGATINIB con la misma dosis una vez que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo \geq 60 ppm. •Si no se identifica ningún medicamento concomitante que se conoce que produce bradicardia, o si estos medicamentos concomitantes no interrumpen ni se modifica su dosis, se debe reanudar el tratamiento con BRIGATINIB con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 una vez que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo \geq 60 ppm, con monitorización frecuente cuando esté clínicamente indicado. •Se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente si no se identifica ningún medicamento concomitante que produzca bradicardia. •Se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente en caso de recurrencia.
	Bradycardia con consecuencias potencialmente mortales, indicada intervención de urgencia.	<ul style="list-style-type: none"> •Si se identifica un medicamento concomitante que produce bradicardia y se interrumpe o se ajusta su dosis, se debe reanudar el tratamiento con BRIGATINIB con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 una vez que la bradicardia pase a ser asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca en reposo \geq 60 ppm, con monitorización frecuente cuando esté clínicamente indicado. •Se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente si no se identifica ningún medicamento concomitante que produzca bradicardia. •Se debe suspender el tratamiento con BRIGATINIB de forma permanente en caso de recurrencia.
Elevación de CPK	Elevación de CPK de grado 3 o 4 (> 5,0 x LSN) con dolor o debilidad muscular de grado \geq 2	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación de grado \leq 1 (\leq 2,5 x LSN) de la elevación de CPK o del estado inicial, reanudar posteriormente con la misma dosis. •Si la elevación de CPK de grado 3 o 4 se vuelve a producir con dolor o debilidad muscular grado \geq 2, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación de grado \leq 1 (\leq 2,5 x LSN) de la elevación de CPK o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.
	Elevación de la lipasa o amilasa de grado 3 (> 2,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación de grado \leq 1 (\leq 1,5 x LSN) o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1. •Si la elevación de la lipasa o amilasa de grado 3 reaparece, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación de grado \leq 1 (\leq 1,5 x LSN) o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.
	Elevación de la lipasa o amilasa de grado 4 (> 5,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación de grado \leq 1 (\leq 1,5 x LSN), reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.
Hepatotoxicidad	Elevación de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) de grado \geq 3 (> 5,0 x LSN) con bilirrubina \leq 2 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial o un valor inferior o igual a 3 x LSN, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.

	Elevación de ALT o AST de grado \geq 2 (> 3 x LSN) con un aumento total de bilirrubina > 2 x LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> •Suspender de forma permanente el tratamiento con BRIGATINIB.
Hiperglucemia	De grado 3 (> 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o superior	<ul style="list-style-type: none"> •Si no se puede conseguir un control adecuado de la hiperglucemia con un tratamiento médico óptimo, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que se alcance el control de la hiperglucemia. Cuando el paciente se recupere, se puede reanudar el tratamiento con BRIGATINIB con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.
	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación de grado 1 o del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1.
Trastorno ocular	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> •Suspender de forma permanente el tratamiento con BRIGATINIB.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la misma dosis. •Si reaparece con grado 3, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1. •Si reaparece con grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial; reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> •Se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta la recuperación del estado inicial, reanudar a posteriori con la siguiente dosis inferior de acuerdo con la Tabla 1 o suspender de forma permanente.

ppm = pulsaciones por minuto; CPK = creatinina-fosfoquinasa; PAD = Presión arterial diastólica; PAS = Presión arterial sistólica; LSN = Límite superior de la normalidad.
 *Clasificación basada en los criterios comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute. Version 4.0 (NCI CTCAE v4)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados de seguridad y eficacia de Brigatinib en pacientes de 65 años y mayores sugieren que en pacientes de edad avanzada no se requiere un ajuste de dosis. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años de edad.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

BRIGATINIB se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros y con agua. BRIGATINIB se puede tomar con o sin alimentos. El pomelo o el jugo de pomelo pueden aumentar la concentración plasmática de Brigatinib, por lo que se debe evitar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección PRESENTACIONES. Advertencias y precauciones especiales de uso

Reacciones pulmonares adversas

En pacientes tratados con comprimidos de Brigatinib se pueden producir reacciones pulmonares adversas mortales, potencialmente mortales o graves, que incluyen las que presentan características compatibles con la EPI/neumonitis.

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

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

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

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con Brigatinib.

Se debe controlar de manera regular la presión arterial durante el tratamiento con BRIGATINIB. La hipertensión se debe tratar de acuerdo a las pautas habituales para controlar la presión arterial. La frecuencia cardíaca se debe controlar de manera más frecuente en pacientes en los que el uso concomitante de un medicamento que se conoce que produce bradicardia no se puede evitar. En caso de hipertensión grave (\geq grado 3), se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que la hipertensión pase a grado 1 o vuelva al estado inicial. La dosis se debe modificar en consecuencia.

Bradicardia

Se ha observado bradicardia en pacientes tratados con comprimidos de Brigatinib. BRIGATINIB se debe administrar con precaución en combinación con otros medicamentos que se conoce que producen bradicardia. Se debe monitorizar regularmente la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

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

Trastornos visuales

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

Elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK)

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

Elevación de las enzimas pancreáticas

Se ha producido elevación de la amilasa y lipasa en pacientes tratados con comprimidos de Brigatinib. Se deben controlar de forma regular la lipasa y la amilasa durante el tratamiento con BRIGATINIB. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB y modificar la dosis de forma conveniente.

Hepatotoxicidad

Se ha producido elevación de los niveles de enzimas hepáticas (aspartato-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa) y bilirrubina en pacientes tratados con comprimidos de Brigatinib. Se debe controlar la función hepática, incluyendo AST, ALT y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con BRIGATINIB y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento y modificar la dosis de forma conveniente.

Hiper glucemia

Se ha producido elevación de los niveles de glucosa en suero en pacientes tratados con comprimidos de Brigatinib. Se debe analizar los niveles de glucosa en suero en ayunas antes del inicio del tratamiento con BRIGATINIB, y a partir de entonces controlar periódicamente. El tratamiento antihiper glucémico se debe iniciar u optimizar según sea necesario. Si no se puede alcanzar un control adecuado de la hiper glucemia con un tratamiento médico óptimo, se debe interrumpir el tratamiento con BRIGATINIB hasta que se alcance un control adecuado de la hiper glucemia. Tras la recuperación, se puede considerar una reducción de dosis conforme a lo descrito en la Tabla 1 o suspender de forma permanente el tratamiento con BRIGATINIB.

Interacciones medicamentosas

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

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

Fotosensibilidad y fotodermatitis

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

Fertilidad

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

Lactosa

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

Contenido en sodio

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Brigatinib

Inhibidores del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con Brigatinib, incluidos, pero no limitados a ciertos antivirales (p. ej., Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir), antibióticos macrólidos (p. ej., Claritromicina, Telitromicina, Troleandomicina), antifúngicos (p. ej., Ketoconazol, Voriconazol) y Nefazodona. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de Brigatinib en un 50 %, aproximadamente (es decir, de 180 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg). Después de la interrupción de un inhibidor potente de CYP3A, reanudar el tratamiento con BRIGATINIB con la dosis que se toleraba antes de iniciar el inhibidor potente de CYP3A.

Los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., Diltiazem y Verapamilo) pueden aumentar los niveles de AUC de Brigatinib en un 40%, aproximadamente, según simulaciones realizadas en un modelo farmacocinético fisiológico. No se requiere un ajuste de dosis de BRIGATINIB si se combina con inhibidores moderados de CYP3A. Se debe controlar regularmente a los pacientes cuando BRIGATINIB se administra en combinación con inhibidores moderados de CYP3A. El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar la concentración plasmática de Brigatinib, por lo que se debe evitar.

Inhibidores de la CYP2C8

El efecto del Gemfibrozilo en la farmacocinética de Brigatinib no es clínicamente significativo y se desconoce el mecanismo subyacente por el cual la exposición a Brigatinib se reduce. No se requiere un ajuste de dosis durante la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de gp-P y BCRP

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

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Brigatinib

Inductores de CYP3A

En voluntarios sanos, la administración concomitante de múltiples dosis diarias de 600 mg de Rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de Brigatinib de 180 mg redujo el valor de C_{0-120} de Brigatinib en un 60%, de AUC₀₋₁₂₀ en un 80% (en cinco veces) y de AUC₀₋₁₂₀ en un 80% (en cinco veces), con respecto a una única dosis de 180 mg de Brigatinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A con BRIGATINIB, incluidos, pero no limitados a Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoína, Rifabutina, Fenobarbital y Hierba de San Juan.

Los inductores moderados de CYP3A pueden reducir los niveles de AUC de Brigatinib en un 50%, aproximadamente, según las simulaciones de un modelo farmacocinético fisiológico. Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con BRIGATINIB, incluidos, pero no limitados a Efavirenz, Modafinilo, Bosentán, Etravirina y Nafcilina. Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, la dosis de BRIGATINIB se debe aumentar en incrementos de 30 mg tras 7 días de tratamiento con la dosis actual de Brigatinib tolerada, hasta un máximo del doble de la dosis de Brigatinib tolerada antes de iniciar con el inductor moderado de CYP3A. Después de la interrupción del inductor moderado de CYP3A, se reanudará el tratamiento de BRIGATINIB a la dosis tolerada previa al inicio del inductor moderado de CYP3A.

Medicamentos que pueden ver alterada su concentración plasmática por Brigatinib

Sustratos de CYP3A

Brigatinib reduce la concentración plasmática de medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados principalmente por CYP3A. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de BRIGATINIB con sustratos de CYP3A con un estrecho margen terapéutico (p. ej., Alfentanilo, Fentanilo, Quinidina, Ciclosporina, Sirolimus, Tacrolimus), ya que se puede reducir su eficacia.

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

Sustratos transportadores

La administración concomitante de Brigatinib con sustratos de gp-P (p. ej., Digoxina, Dabigatrán, Colchicina, Pravastatina), BCRP (p. ej., Metotrexato, Rosuvastatina, Sulfasalazina), transportadores de cationes orgánicos (OCT1), proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos 1 (MATE1, por sus siglas en inglés), y 2K (MATE2K, por sus siglas en inglés) pueden aumentar su concentración plasmática. Se debe controlar regularmente a los pacientes cuando se administre BRIGATINIB de forma concomitante con sustratos de estos transportadores con un estrecho margen terapéutico (p. ej., Digoxina, Dabigatrán, Metotrexato).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

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

Embarazo

BRIGATINIB puede provocar daños en el feto si se administra a mujeres embarazadas. No debe utilizarse BRIGATINIB durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la madre requiera tratamiento con Brigatinib. Si BRIGATINIB se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos del efecto de Brigatinib en la fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (\geq 25%) notificadas en pacientes en tratamiento con Brigatinib con la pauta posológica recomendada fueron: elevación de AST, elevación de CPK, hiper glucemia, elevación de lipasa, hiperinsulinemia, diarrea, elevación de ALT, elevación de amilasa, anemia, náuseas, fatiga, hipofosfatemia, recuento de linfocitos disminuido, tos, fosfatasa alcalina elevada, erupción, TPPa elevado, mialgia, cefalea, hipertensión, disminución del recuento de leucocitos, disnea y vómitos. Las reacciones adversas graves más frecuentes (\geq 2%) notificadas en pacientes tratados con Brigatinib con la pauta posológica recomendada, distintas a las neoplasias relacionadas con la progresión fueron neumonía, neumonitis, disnea y fiebre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES"

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto específico para una sobredosis de Brigatinib. En caso de sobredosis, se debe vigilar de cerca al paciente en busca de reacciones adversas y proporcionar cuidados de soporte adecuados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:
Hospital Posadas, Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández" División de Toxicología (011) 4808- 2655/4801-7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Unidad de Toxicología (011) 4300- 2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIONES

GATINIX 90 mg: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos de color verde.

GATINIX 180 mg: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos de color amarillo.

GATINIX envase para inicio de tratamiento (90 + 180 mg): Estuche conteniendo 1 estuche de GATINIX 90 mg x 7 comp rec + 1 estuche de GATINIX 180 mg x 21 comp rec.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 60.314

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK),
Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Última revisión: Diciembre 2024.



VARIFARMA