

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Alunbrig 30 mg filmom obložene tablete
Alunbrig 90 mg filmom obložene tablete
Alunbrig 180 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alunbrig 30 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg brigatiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 56 mg laktoze hidrata.

Alunbrig 90 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg brigatiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 168 mg laktoze hidrata.

Alunbrig 180 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg brigatiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 336 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Alunbrig 30 mg filmom obložene tablete
Okrugla, bijela do gotovo bijela filmom obložena tableta promjera oko 7 mm s utisnutom oznakom „U3“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Alunbrig 90 mg filmom obložene tablete
Ovalna, bijela do gotovo bijela filmom obložena tableta duljine oko 15 mm s utisnutom oznakom „U7“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Alunbrig 180 mg filmom obložene tablete
Ovalna, bijela do gotovo bijela filmom obložena tableta duljine oko 19 mm s utisnutom oznakom „U13“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alunbrig je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu

anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji prethodno nisu liječeni inhibitorom ALK.

Alunbrig je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om prethodno liječenih krizotinibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Alunbrig mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

ALK pozitivni status NSCLC-a mora biti poznat prije početka liječenja lijekom Alunbrig. Za probir bolesnika sa ALK-pozitivnim NSCLC-om nužan je validirani ALK test (vidjeti dio 5.1). Testiranje za ALK pozitivni NSCLC se mora provoditi u laboratoriju koji je dokazano stručan u korištenju odabrane tehnologije ispitivanja.

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka Alunbrig je 90 mg jedanput dnevno tijekom prvih 7 dana, a potom 180 mg jedanput dnevno.

Ako se uzimanje lijeka Alunbrig prekine na 14 dana ili dulje zbog razloga koji nisu vezani uz nuspojave, liječenje treba nastaviti sa 90 mg jedanput dnevno tijekom 7 dana prije povećanja na prethodno podnošljivu dozu.

Ako bolesnik propusti dozu ili nakon uzimanja doze povrati, ne smije primijeniti dodatnu dozu, već sljedeću dozu treba uzeti u planirano vrijeme.

Liječenje treba nastaviti sve dok postoji klinička korist.

Prilagodbe doze

Temeljem sigurnosti i podnošljivosti lijeka za pojedinog bolesnika, može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu.

U Tablici 1 prikazane su razine smanjenja doze lijeka Alunbrig.

Tablica 1: Preporučene razine smanjenja doze lijeka Alunbrig

Doza	Razine smanjenja doze		
	Prva	Druga	Treća
90 mg jedanput dnevno (prvih 7 dana)	smanjiti na 60 mg jedanput dnevno	trajno prekinuti	nije primjenjivo
180 mg jedanput dnevno	smanjiti na 120 mg jedanput dnevno	smanjiti na 90 mg jedanput dnevno	smanjiti na 60 mg jedanput dnevno

Liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti ako bolesnik ne može tolerirati dozu od 60 mg jedanput dnevno.

Preporuke za prilagodbe doze lijeka Alunbrig radi zbrinjavanja nuspojava sažete su u Tablici 2.

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze lijeka Alunbrig radi nuspojava

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis	1. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Ako se događaj javi tijekom prvih 7 dana liječenja, uzimanje lijeka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti istom dozom i ne je povećati na 180 mg jedanput dnevno. • Ako se IBP/pneumonitis javi nakon prvih 7 dana liječenja, uzimanje lijeka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti istom dozom. • Ako se IBP/pneumonitis ponovno javi, liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
	2. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Ako se IBP/pneumonitis javi tijekom prvih 7 dana liječenja, uzimanje lijeka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze opisanom u Tablici 1 i ne je povećati na 180 mg jedanput dnevno. • Ako se IBP/pneumonitis javi nakon prvih 7 dana liječenja, uzimanje lijeka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze opisanom u Tablici 1. • Ako se IBP/pneumonitis ponovno javi, liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
	3. ili 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
Hipertenzija	Hipertenzija 3. stupnja (SKT \geq 160 mmHg ili DKT \geq 100 mmHg, indicirana medicinska intervencija, više od jednog antihipertenziva ili indicirana intenzivnija terapija nego što je ranije korištena)	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig dok se hipertenzija ne vrati do stupnja \leq 1 (SKT $<$ 140 mmHg i DKT $<$ 90 mmHg) i potom nastaviti liječenje istom dozom. • Ako se vrati hipertenzija 3. stupnja potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig dok se hipertenzija ne vrati na stupanj \leq 1, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1 ili ga trajno prekinuti.

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
	Hipertenzija 4. stupnja (posljedice opasne po život, indicirana hitna intervencija)	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig dok se hipertenzija ne vrati do stupnja ≤ 1 (SKT < 140 mmHg i DKT < 90 mmHg) i potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1 ili trajno prekinuti liječenje. Ako se vrati hipertenzija 4. stupnja, liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
Bradikardija (srčana frekvencija niža od 60 otkucaja u minuti)	Simptomatska bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti. Ako se identificira istodobno primjenjivani lijek za kojeg je poznato da uzrokuje bradikardiju i prekine se njegova primjena ili mu se prilagodi doza, primjenu lijeka Alunbrig treba nastaviti u istoj dozi nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti. Ako se ne identificira istodobno primjenjivani lijek za kojeg je poznato da uzrokuje bradikardiju ili ako se ne prekine njegova primjena niti mu se izmijeni doza, nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti, liječenje lijekom Alunbrig treba nastaviti sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1.
	Bradikardija s po život opasnim posljedicama, indicirana hitna intervencija	<ul style="list-style-type: none"> Ako se identificira istodobno primjenjivani lijek koji pridonosi stanju i prekine se njegova primjena ili mu se prilagodi doza, nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti, liječenje lijekom Alunbrig treba nastaviti sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1, uz učestali nadzor kako je klinički indicirano. Liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti ako se ne identificira istodobno primjenjivani lijek koji pridonosi stanju. U slučaju ponovne pojave liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Porast vrijednosti CPK-a	Porast vrijednosti CPK 3. ili 4. stupnja ($> 5,0 \times \text{GGN}$) s mišićnim bolom ili slabosti stupnja ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na stupanj ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) porasta vrijednosti CPK ili na početnu vrijednost, a potom nastaviti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati porast vrijednosti CPK 3. ili 4. stupnja s mišićnim bolom ili slabosti stupnja ≥ 2, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na porast vrijednosti CPK stupnja ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) ili na početnu vrijednost, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1.
Porast vrijednosti lipaze ili amilaze	Porast vrijednosti lipaze ili amilaze 3. stupnja ($> 2,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na stupanj ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) ili na početnu vrijednost, a potom nastaviti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati porast vrijednosti lipaze ili amilaze 3. stupnja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na stupanj ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) ili na početnu vrijednost, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1.
	Porast vrijednosti lipaze ili amilaze 4. stupnja ($> 5,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na stupanj ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$), a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1.
Hepatotoksičnost	Porast vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) ≥ 3 . stupnja ($> 5,0 \times \text{GGN}$) s bilirubinom $\leq 2 \times \text{GGN}$	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na početne vrijednosti ili vrijednosti jednake $3 \times \text{GGN}$ ili niže i potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1.
	Porast vrijednosti ALT-a ili AST-a ≥ 2 . stupnja ($> 3 \times \text{GGN}$) uz istodobno povišenje ukupnog bilirubina $> 2 \times \text{GGN}$ u odsustvu kolestaze ili hemolize	<ul style="list-style-type: none"> Liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Hiperglikemija	Za 3. stupanj (više od 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) ili viši	<ul style="list-style-type: none"> Ako se adekvatna kontrola hiperglikemije ne može postići optimalnim medicinskim zbrinjavanjem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do postizanja odgovarajuće kontrole hiperglikemije. Nakon oporavka liječenje lijekom Alunbrig se može nastaviti sljedećom nižom dozom prema Tablici 1 ili se može trajno prekinuti.
Poremećaj vida	2. ili 3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na 1. stupanj ili početno stanje, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1.
	4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> Liječenje lijekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
Druge nuspojave	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti liječenje istom dozom. Ako se ponovi nuspojava 3. stupnja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1 ili ga trajno prekinuti.
	4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1. Ako se ponovi nuspojava 4. stupnja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a potom nastaviti liječenje sljedećom nižom razinom doze prema Tablici 1 ili ga trajno prekinuti.
CPK = kreatin fosfokinaza; DKT = dijastolički krvni tlak; SKT = sistolički krvni tlak; GGN = gornja granica normale		

*Stupnjevanje na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak. Verzija 4.0 (NCI CTCAE v4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Alunbrig u bolesnika u dobi od 65 i više godina ukazuju na to da nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8). Za bolesnike starije od 85 godina nema dostupnih podataka.

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Alunbrig u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B). Za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) preporučuje se smanjena početna doza od 60 mg jedanput dnevno tijekom prvih 7 dana, a potom 120 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) ≥ 30 ml/min) nije potrebna prilagodba doze lijeka Alunbrig. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min) preporučuje se smanjena početna doza od 60 mg jedanput dnevno tijekom prvih 7 dana, a potom 90 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega mora se pažljivo nadzirati zbog novih ili pogoršanih respiratornih simptoma koji mogu ukazivati na IBP/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, itd.), posebice u prvom tjednu (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Alunbrig u bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Alunbrig je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele i s vodom. Alunbrig se može uzimati s hranom ili bez nje.

Grejp ili sok od grejpa mogu povećati koncentracije brigatiniba u plazmi pa ih treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave na plućima

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig mogu se pojaviti teške, po život opasne i smrtonosne nuspojave na plućima, uključujući one sa simptomima koji ukazuju na ILD/pneumonitis (vidjeti dio 4.8).

Većina nuspojava na plućima opažena je tijekom prvih 7 dana liječenja. Nuspojave na plućima 1-2. stupnja povukle su se s prekidom liječenja ili prilagodbom doze. Starija dob i kraće razdoblje (kraće od 7 dana) između posljednje doze krizotiniba i prve doze lijeka Alunbrig bile su svaka za sebe povezane s povećanom stopom nuspojava na plućima. Te čimbenike treba uzeti u obzir pri početku liječenja lijekom Alunbrig. Bolesnici s anamnezom IBP-a ili pneumonitisa izazvanog lijekom bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja.

Neki bolesnici su dobili pneumonitis kasnije tijekom liječenja lijekom Alunbrig.

Bolesnike se mora pažljivo nadzirati zbog pojave novih ili pogoršanih respiratornih simptoma (npr. dispneja, kašalj, itd.), posebice u prvom tjednu liječenja. Znakove pneumonitisa treba odmah istražiti u svih bolesnika s pogoršanim respiratornim simptomima. Ako se sumnja na pneumonitis, uzimanje sljedeće doze lijeka Alunbrig treba odgoditi, a bolesnika obraditi radi ocjene drugih uzroka simptoma (npr. plućna embolija, progresija tumora i infektivna upala pluća). Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javila se hipertenzija (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja lijekom Alunbrig mora se redovito pratiti krvni tlak. Hipertenziju treba liječiti prema standardnim smjernicama kako bi se kontrolirao krvni tlak. Potrebno je češće pratiti srčanu frekvenciju ako se u bolesnika ne može izbjeći istodobna uporaba lijeka za kojeg je poznato da uzrokuje bradikardiju. U slučajevima teške hipertenzije (≥ 3 . stupanj), primjenu

lijeka Alunbrig treba prekinuti dok se hipertenzija ne vrati do 1. stupnja ili početne vrijednosti. Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Bradikardija

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javila se bradikardija (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kad se Alunbrig primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju. Srčana frekvencija i krvni tlak se moraju redovito pratiti.

Ako se javi simptomatska bradikardija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig i procijeniti istodobnu primjenu lijekova za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju. Nakon oporavka, potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2). U slučaju bradikardije opasne po život, ako se ne identificira istodobno primjenjivani lijek koji pridonosi stanju, ili u slučaju ponovne pojave, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Alunbrig (vidjeti dio 4.2).

Poremećaj vida

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javile su se nuspojave poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da prijave sve poremećaje vida. Za nove ili pogoršane teške simptome poremećaja vida potrebno je razmotriti oftalmološku procjenu i smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Porast razine kreatin fosfokinaze (CPK)

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javio se porast razina CPK (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da prijave sve neobjašnjive bolove u mišićima, osjetljivost ili slabost. Razine CPK moraju se redovito pratiti za vrijeme liječenja lijekom Alunbrig. Ovisno o težini porasta razina CPK i ako je povezan s mišićnim bolom ili slabosti, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig, i odgovarajuće prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Porast razina enzima gušterače

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javio se porast razina amilaze i lipaze (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Alunbrig mora se redovito pratiti razine lipaze i amilaze. Na temelju težine odstupanja u laboratorijskim nalazima, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Alunbrig, i odgovarajuće prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javio se porast razina jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze) i bilirubina (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Alunbrig, a potom svaka 2 tjedna tijekom prva 3 mjeseca liječenja, potrebno je pratiti jetrenu funkciju, uključujući AST, ALT i ukupni bilirubin. Nakon toga je potrebno periodičko praćenje. Na temelju težine odstupanja u laboratorijskim nalazima, potrebno je prekinuti primjenu, i odgovarajuće prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javio se porast razine glukoze u serumu. Prije početka liječenja lijekom Alunbrig potrebno je odrediti glukozu u serumu natašte i nakon toga je periodički pratiti. Po potrebi, treba započeti ili optimizirati antihiperglikemijsko liječenje. Ako se optimalnim terapijskim mjerama ne može postići adekvatna kontrola glikemije, primjenu lijeka Alunbrig treba prekinuti dok se ne postigne odgovarajuća kontrola glikemije; nakon oporavka može se razmotriti smanjenje doze kako je opisano u tablici 1 ili liječenje lijekom Alunbrig treba trajno prekinuti.

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobnu primjenu lijeka Alunbrig s jakim inhibitorima CYP3A treba izbjegavati. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu s jakim inhibitorom CYP3A, potrebno je smanjiti dozu lijeka Alunbrig sa 180 mg na 90 mg, ili sa 90 mg na 60 mg. Nakon prekida liječenja s jakim inhibitorom CYP3A, liječenje lijekom Alunbrig treba nastaviti u dozi koja je bila podnošljiva prije početka liječenja jakim inhibitorom CYP3A.

Istodobnu primjenu lijeka Alunbrig s jakim i umjerenim induktorima CYP3A treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu s umjerenim induktorima CYP3A, doza lijeka Alunbrig može se povećavati u koracima od 30 mg nakon 7 dana liječenja trenutno podnošljivom dozom lijeka Alunbrig, do najviše dvostruke doze lijeka Alunbrig koja je bila podnošljiva prije početka davanja umjerenog induktora CYP3A. Nakon prekida liječenja umjerenim induktorom CYP3A, liječenje lijekom Alunbrig treba nastaviti u dozi koja je bila podnošljiva prije početka liječenja umjerenim induktorom CYP3A.

Fotoosjetljivost i fotodermatoza

U bolesnika liječenih lijekom Alunbrig javila se fotoosjetljivost na sunčevu svjetlost (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da izbjegavaju dugotrajno izlaganje suncu tijekom uzimanja lijeka Alunbrig i najmanje 5 dana nakon prekida liječenja. Bolesnike treba savjetovati da na otvorenom nose šešir i zaštitnu odjeću, te da koriste kremu za sunčanje koja štiti od širokog spektra ultraljubičastih zraka A (UVA)/ ultraljubičastih zraka B (UVB) i balzam za usne (SPF \geq 30) za zaštitu od mogućih opekлина od sunca. Za teške reakcije fotoosjetljivosti (\geq stupanj 3), Alunbrig treba obustaviti do oporavka. Dozu je potrebno prilagoditi (vidjeti dio 4.2).

Plodnost

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu nehormonsku kontracepciju za vrijeme liječenja lijekom Alunbrig i tijekom najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Muškarcima s partnericama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Alunbrig (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Alunbrig sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tvari koje mogu povećati koncentracije brigatiniba u plazmi

Inhibitori CYP3A

In vitro ispitivanja pokazala su da je brigatinib supstrat CYP3A4/5. U zdravih ispitanika, istodobna primjena višestruke doze itrakonazola od 200 mg dvaput na dan, snažnog inhibitora CYP3A, sa jednom dozom brigatiniba od 90 mg povisila je C_{max} brigatiniba za 21%, $AUC_{0-\infty}$ za 101% (dvostruko) i AUC_{0-120} za 82% (< dvostruko), u odnosu na dozu brigatiniba od 90 mg primijenjenu samu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A s lijekom Alunbrig, uključujući između ostalog određene antivirusne (npr. indinavir,

nelfinavir, ritonavir, sakvinavir), makrolidne antibiotike (npr. klaritromicin, telitromicin, troleandomicin), antimikotike (npr. ketokonazol, vorikonazol) i nefazodon. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A, dozu lijeka Alunbrig treba smanjiti za približno 50% (tj. sa 180 mg na 90 mg ili sa 90 mg na 60 mg). Nakon prekida liječenja s jakim inhibitorom CYP3A, treba nastaviti liječenje lijekom Alunbrig u dozi koja je bila podnošljiva prije početka liječenja jakim inhibitorom CYP3A.

Umjereni inhibitori CYP3A (npr. diltiazem i verapamil) mogu povećati AUC brigatiniba za približno 40%, temeljeno na simulacijama iz fiziološki temeljenog farmakokinetičkog modela. Za kombinaciju lijeka Alunbrig i umjerenih inhibitora CYP3A nije potrebna prilagodba doze. Bolesnike se treba pažljivo nadzirati kad se Alunbrig daje istovremeno s umjerenim inhibitorima CYP3A.

Grejp ili sok od grejpa također može povećati koncentracije brigatiniba u plazmi pa ga treba izbjegavati (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP2C8

In vitro ispitivanja pokazala su da je brigatinib supstrat CYP2C8. U zdravih ispitanika, istodobna primjena višestruke doze gemfibrozila od 600 mg dvaput na dan, snažnog inhibitora CYP2C8, sa jednom dozom brigatiniba od 90 mg smanjila je C_{max} brigatiniba za 41%, AUC_{0-120} za 15%, u odnosu na dozu brigatiniba od 90 mg primijenjenu samu. Učinak gemfibrozila na farmakokinetiku brigatiniba nije klinički značajan, a temeljni mehanizam smanjene izloženosti brigatinibu nije poznat. Tijekom istodobne primjene s jakim inhibitorima CYP2C8 nije potrebna prilagodba doze.

Inhibitori Pgp i BCRP

Brigatinib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP) *in vitro*. Budući da brigatinib pokazuje visok stupanj topljivosti i visok stupanj permeabilnosti, ne očekuje se da će inhibicija Pgp-a i BCRP-a rezultirati klinički značajnom promjenom u sistemskoj izloženosti brigatinibu. Za vrijeme istodobne primjene lijeka Alunbrig i inhibitora P-gp-a i BCRP-a nije potrebna prilagodba doze.

Tvari koje mogu smanjiti koncentracije brigatiniba u plazmi

Induktori CYP3A

U zdravih ispitanika, istodobna primjena višestruke dnevne doze rifampicina od 600 mg, snažnog induktora CYP3A, s jednom dozom brigatiniba od 180 mg smanjila je C_{max} brigatiniba za 60%, AUC_{0-120} za 80% (peterostruko) i AUC_{0-120} za 80% (peterostruko), u odnosu na dozu brigatiniba od 180 mg primijenjenu samu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A s lijekom Alunbrig, uključujući između ostalog rifampicin, karbamezapin, fenitoin, rifabutin, fenobarbital i gospinu travu.

Umjereni induktori CYP3A mogu smanjiti AUC brigatiniba za približno 50%, temeljeno na simulacijama iz fiziološki temeljenog farmakokinetičkog modela. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu umjerenih induktora CYP3A s lijekom Alunbrig, uključujući između ostalog efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin i nafcilin. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu s umjerenim induktorima CYP3A, doza lijeka Alunbrig može se povećavati u koracima od 30 mg nakon 7 dana liječenja trenutačno podnošljivom dozom lijeka Alunbrig, do najviše dvostruke doze lijeka Alunbrig koja je bila podnošljiva prije početka davanja umjerenog induktora CYP3A. Nakon prekida liječenja umjerenim induktorom CYP3A, liječenje lijekom Alunbrig treba nastaviti u dozi koja je bila podnošljiva prije početka liječenja umjerenim induktorom CYP3A.

Tvari čija se koncentracija u plazmi može promijeniti pod utjecajem brigatiniba

Supstrati CYP3A

In vitro ispitivanja na hepatocitima pokazala su da je brigatinib induktor CYP3A4. U bolesnika s karcinomom, istodobna primjena višestrukih dnevnih doza lijeka Alunbrig od 180 mg s jednom peroralnom dozom midazolama od 3 mg, osjetljivog supstrata CYP3A, smanjila je C_{max} midazolama za 16%, AUC_{0-INF} za 26% i AUC_{0-last} za 30% u odnosu na samu peroralnu dozu midazolama od 3 mg. Brigatinib snižava koncentracije u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A. Prema tome, istodobnu primjenu lijeka Alunbrig sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanil, fentanil, kinidin, ciklosporin, sirolimus, takrolimus) treba izbjegavati jer njihova učinkovitost može biti smanjena.

Alunbrig također može inducirati druge enzime i transportere (npr. CYP2C, P-gp) putem istih mehanizama odgovornih za induciranje CYP3A (npr. aktiviranje pregnan X receptora).

Supstrati transportera

Istodobna primjena brigatiniba sa supstratima P-gp-a (poput digoksina, dabigatrana, kolhicina, pravastatina) ili BCRP-a (poput metotreksata, rosuvastatina, sulfasalazina), transportera organskih kationa 1 (OCT1), proteina za ekstruziju više lijekova i toksina 1 (MATE1), i 2K (MATE2K) može povisiti njihove plazmatske koncentracije. Bolesnike se treba pažljivo nadzirati kad se Alunbrig daje istodobno sa supstratima tih transportera s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metotreksat).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe lijekom Alunbrig treba savjetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se liječe lijekom Alunbrig također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu nehormonsku kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Alunbrig. Muškarcima s partnericama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Alunbrig.

Trudnoća

Alunbrig može naštetiti fetusu ako se primjenjuje u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o primjeni Alunbriga u trudnica. Alunbrig se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje majke ne zahtijeva liječenje. Ako se Alunbrig koristi tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni dok uzima ovaj lijek, bolesnicu treba obavijestiti o potencijalnim opasnostima po fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Alunbrig u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci ne mogu isključiti mogućnost izlučivanja u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Alunbrig.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka Alunbrig na plodnost u ljudi. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na mužjacima životinja, pokazalo se da Alunbrig može uzrokovati smanjenu plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj ovih nalaza za ljudsku plodnost nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alunbrig malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potreban je oprez prilikom vožnje ili upravljanja strojevima jer bolesnici mogu iskusiti smetnje vida, omaglicu ili umor dok uzimaju lijek Alunbrig.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u preporučenom režimu doziranja bile su povišeni AST, povišen CPK, hiperglikemija, povišena lipaza, hiperinzulinemija, proljev, povišeni ALT, povišena amilaza, anemija, mučnina, umor, hipofosfatemija, smanjen broj limfocita, kašalj, povišena alkalna fosfataza, osip, povišen APTT, mialgija, glavobolja, hipertenzija, smanjen broj bijelih krvnih stanica, dispneja i povraćanje.

Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u preporučenom režimu doziranja, osim događaja vezanih za progresiju neoplazme, bile su upala pluća, pneumonitis, dispneja i pireksija.

Tablični prikaz nuspojava

Podaci opisani u nastavku odražavaju izlaganje lijeku Alunbrig u preporučenom režimu doziranja u trima kliničkim ispitivanjima: ispitivanju faze 3 (ALTA 1L) u bolesnika s uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno liječeni inhibitorom ALK (N = 136), ispitivanju faze 2 (ALTA) u bolesnika s ALK pozitivnim NSCLC-om liječenih lijekom Alunbrig koji su prethodno imali progresiju na krizotinib (N = 110) i ispitivanju faze 1/2 povišenja/proširenja doze u bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima (N = 28). U tim ispitivanjima medijan trajanja izloženosti u bolesnika koji su primali Alunbrig u preporučenom režimu doziranja bio je 21,8 mjeseci.

Prijavljene nuspojave prikazane su u Tablici 3 i navedene prema klasifikaciji organskih sustava, preporučenim izrazima i učestalosti. Kategorije učestalosti su vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema redoslijedu učestalosti.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Alunbrig (prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (CTCAE), verzija 4.03) u režimu doziranja od 180 mg (N = 274)

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave [†] svih stupnjeva	Nuspojave 3. ili 4. stupnja
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Upala pluća ^{a,b} Infekcija gornjih dišnih puteva	
	Često		Upala pluća ^a
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija Smanjen broj limfocita Povišen APTT Smanjen broj bijelih krvnih stanica Smanjen broj neutrofila	Smanjen broj limfocita
	Često	Smanjen broj trombocita	Povišen APTT Anemija
	Manje često		Smanjen broj neutrofila

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave [†] svih stupnjeva	Nuspojave 3. ili 4. stupnja
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Hiperglikemija Hiperinzulinemija ^c Hipofosfatemija Hipomagnezijemija Hiperkalcijemija Hiponatrijemija Hipokalijemija Smanjen apetit	
	Često		Hipofosfatemija Hiperglikemija Hiponatrijemija Hipokalijemija Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja ^d Periferna neuropatija ^d Omaglica	
	Često	Poremećaj pamćenja Disgeuzija	Glavobolja ^d Periferna neuropatija ^e
	Manje često		Omaglica
Poremećaji oka	Vrlo često	Poremećaj vida ^f	
	Često		Poremećaj vida ^f
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija ^g Produljeni QT interval u elektrokardiogramu Tahikardija ^h Palpitacije	Produljeni QT interval u elektrokardiogramu
	Manje često		Bradikardija ^g
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija ⁱ	Hipertenzija ⁱ
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Kašalj Dispneja ^j	
	Često	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Dispneja ^j
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povišena lipaza Proljev Povišena amilaza Mučnina Povraćanje Bol u abdomenu ^l Konstipacija Stomatitis ^m	Povišena lipaza
	Često	Suha usta Dispepsija Flatulencija	Povišena amilaza Mučnina Bol u abdomenu ^l Proljev

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave [†] svih stupnjeva	Nuspojave 3. ili 4. stupnja
	Manje često	Pankreatitis	Povraćanje Stomatitis ^m Dispepsija Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Povišeni AST Povišeni ALT Povišena alkalna fosfataza	
	Često	Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Hiperbilirubinemija	Povišeni ALT Povišeni AST Povišena alkalna fosfataza
	Manje često		Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip ⁿ Pruritus ^o	
	Često	Suha koža Reakcija fotoosjetljivosti ^p	Osip ⁿ Reakcija fotoosjetljivosti ^p
	Manje često		Suha koža Pruritus ^o
Poremećaji mišićno-koštanaog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Povišen CPK u krvi Mialgija ^q Artralgija	Povišen CPK u krvi
	Često	Mišićno-koštana bol u prsištu Bol u udovima Mišićno-koštana ukočenost	
	Manje često		Bol u udovima Mišićno-koštana bol u prsištu Mialgija ^q
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Povišen kreatinin u krvi	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor ^r Edem ^s Pireksija	
	Često	Nesrčana bol u prsištu Nelagoda u prsištu Bol	Umor ^r
	Manje često		Pireksija Edem ^s Nesrčana bol u prsištu
Pretrage	Često	Povišen kolesterol u krvi ^t Gubitak težine	
	Manje često		Gubitak težine

[†] Učestalosti za pojmove koje se odnose na nuspojave povezane s promjenama kemijskih i hematoloških laboratorijskih nalaza određene su na temelju učestalosti abnormalnih pomaka u nalazima u odnosu na početne vrijednosti

^a Uključuje atipičnu upalu pluća, upalu pluća, aspiracijsku upalu pluća, kriptokoknu upalu pluća, infekciju donjih dišnih puteva, virusnu infekciju donjih dišnih puteva, infekciju pluća

^b Uključuje događaje 5. stupnja

^c Stupanj nije primjenjiv

^d Uključuje glavobolju, sinusnu glavobolju, nelagodu u glavi, migrenu, tenzijsku glavobolju

^e Uključuje paresteziju, perifernu senzornu neuropatiju, disesteziju, hiperesteziju, hipoesteziju, neuralgiju, perifernu neuropatiju, neurotoksičnost, perifernu motornu neuropatiju, polineuropatiju, osjećaj pečenja, postherpetičnu neuralgiju

^f Uključuje izmijenjenu percepciju dubine vida, kataraktu, stečenu sljepoću za boje, diplopiju, glaukom, povišen

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave [†] svih stupnjeva	Nuspojave 3. ili 4. stupnja
		intraokularni tlak, makularni edem, fotofobiju, fotopsiju, edem retine, zamagljen vid, smanjenu oštrinu vida, defekt vidnog polja, pogoršanje vida, odvajanje staklovine, leteće mutnine u vidnom polju, <i>amaurosis fugax</i>	
		^g Uključuje bradikardiju, sinusnu bradikardiju	
		^h Uključuje sinusnu tahikardiju, tahikardiju, atrijsku tahikardiju, povećanu srčanu frekvenciju	
		ⁱ Uključuje povišen krvni tlak, dijastoličku hipertenziju, hipertenziju, sistoličku hipertenziju	
		^j Uključuje dispneju, dispneju pri naporu	
		^k Uključuje intersticijsku plućnu bolest, pneumonitis	
		^l Uključuje nelagodu u abdomenu, distenziju abdomena, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u epigastriju	
		^m Uključuje aftozni stomatitis, stomatitis, aftozni ulkus, ulceracije u usnoj šupljini, mjehuriće na usnoj sluznici	
		ⁿ Uključuje akneiformni dermatitis, eritem, ekfolijativni osip, osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, dermatitis, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, generalizirani eritem, folikularni osip, urtikariju, erupciju lijeka, toksičnu erupciju kože	
		^o Uključuje pruritus, alergijski pruritus, generalizirani pruritus, genitalni pruritus, vulvovaginalni pruritus	
		^p Uključuje reakcije fotosjetljivosti, polimorfnu svjetlosnu erupciju, solarni dermatitis	
		^q Uključuje mišićno-koštanu bol, mialgiju, spazam mišića, zategnutost mišića, trzanje mišića, mišićno-koštanu nelagodu	
		^r Uključuje asteniju, umor	
		^s Uključuje edem očnog kapka, edem lica, periferni edem, periorbitalni edem, oticanje lica, generalizirani edem, periferno oticanje, angioedem, oticanje usana, periorbitalno oticanje, oticanje kože, oticanje kapka	
		^t Uključuje povišen kolesterol u krvi, hiperkolesterolemiju	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave na plućima

U ispitivanju ALTA 1L 2,9% bolesnika imalo je ILD/pneumonitis bilo kojeg stupnja na početku liječenja (u roku od 8 dana), a 2,2% bolesnika imalo je ILD/pneumonitis 3. - 4. stupnja. Nije bilo smrtnih slučajeva ILD-a/pneumonitisa. Uz to, 3,7% bolesnika imalo je pneumonitis kasnije u liječenju.

U ispitivanju ALTA, 6,4% bolesnika imalo je na početku liječenja nuspojave na plućima nekog stupnja, uključujući ILD/pneumonitis, upalu pluća i dispneju (u roku od 9 dana, medijan vremena do pojave: 2 dana); 2,7% bolesnika imalo je nuspojave na plućima 3-4. stupnja, a 1 bolesnik (0,5%) imao je upalu pluća sa smrtnim ishodom. Zbog nuspojava na plućima 1-2. stupnja, liječenje lijekom Alunbrig je ili prekinuto i zatim nastavljeno ili je doza smanjena. Nuspojave na plućima na početku liječenja također su se javile u ispitivanju povišenja doze u bolesnika (N = 137) (Ispitivanje 101), uključujući tri slučaja sa smrtnim ishodom (hipoksija, akutni respiratorni distres sindrom i upala pluća). Pored toga, 2,3% bolesnika u ispitivanju ALTA imalo je pneumonitis kasnije tijekom liječenja, dok su 2 bolesnika imala pneumonitis 3. stupnja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Starije osobe

Nuspojava na plućima na početku liječenja prijavljena je u 10,1% bolesnika ≥ 65 godina, u usporedbi s 3,1% bolesnika < 65 godina.

Hipertenzija

Hipertenzija je prijavljena u 30% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja od 180 mg, od kojih je 11% imalo hipertenziju 3. stupnja. Doza je zbog hipertenzije smanjena u 1,5% bolesnika na režimu doziranja od 180 mg. Srednji sistolički i dijastolički krvni tlak u svih se bolesnika povisio tijekom vremena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bradikardija

Bradikardija je prijavljena u 8,4% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg.

U 8,4% bolesnika na režimu doziranja 180 mg prijavljena je srčana frekvencija niža od 50 otkucaja u minuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Poremećaj vida

Nuspojave poremećaja vida prijavljene su u 14% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Među njima su prijavljene tri nuspojave 3. stupnja (1,1%) uključujući makularni edem i kataraktu.

Doza je zbog poremećaja vida smanjena u dva bolesnika (0,7%) na režimu doziranja od 180 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Periferna neuropatija

Nuspojavu periferne neuropatije prijavilo je 20% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Kod trideset i tri posto bolesnika povukle su se sve nuspojave periferne neuropatije. Medijan trajanja periferne neuropatije bio je 6,6 mjeseci, uz maksimalno trajanje od 28,9 mjeseci.

Porast razine kreatin fosfokinaze (CPK)

U ispitivanju ALTA 1L i ALTA, porast razine CPK prijavljen je u 64% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Incidencija porasta razina CPK 3.-4. stupnja bila je 18%. Medijan vremena do pojave porasta razine CPK bio je 28 dana.

Doza je zbog porasta razine CPK smanjena u 10% bolesnika na režimu doziranja od 180 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Porast razine enzima gušterače

Porast razina amilaze i lipaze prijavljen je u 47% odnosno 54% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Incidencija porasta razina 3. i 4. stupnja bila je 7,7% za amilazu i 15% za lipazu. Medijan vremena za pojavu porasta razina amilaze i lipaze bio je 16 dana, odnosno 29 dana.

Doza je zbog porasta razina lipaze i amilaze smanjena u 4,7%, odnosno 2,9% bolesnika na režimu doziranja od 180 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Porast razine jetrenih enzima

Prijavljen je porast razine ALT-a i AST-a u 49% odnosno 68% bolesnika liječenih lijekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Incidencije porasta na razine 3. i 4. stupnja, bile su 4,7% za ALT, odnosno 3,6% za AST.

Doza je zbog porasta ALT-a i AST-a smanjena u 0,7% i 1,1% bolesnika u režimu doziranja od 180 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Hiperglikemija

Šezdeset i jedan posto bolesnika imalo je hiperglikemiju. U 6,6% bolesnika javila se hiperglikemija 3. stupnja.

Ni u jednog bolesnika doza nije smanjena zbog hiperglikemije.

Fotoosjetljivost i fotodermatoza

Zbirna analiza podataka iz sedam kliničkih ispitivanja s ukupno 804 bolesnika koji su liječeni lijekom Alunbrig u različitim režimima doziranja, pokazala je da su fotoosjetljivost i fotodermatoza zabilježene u 5,8% bolesnika, a stupanj 3-4 u 0,7% bolesnika. Doza je smanjena u 0,4% bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba
Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Alunbrig. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno pažljivo nadzirati zbog nuspojava (vidjeti dio 4.8) i pružiti mu odgovarajuću suportivnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01ED04

Mehanizam djelovanja

Brigatinib je inhibitor tirozin kinaze koji cilja ALK, c-ros onkogen 1(ROS1) i receptor inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1R). U *in vitro* i *in vivo* testovima brigatinib je inhibirao autofosforilaciju ALK i ALK-posredovanu fosforilaciju signalnog proteina STAT3 nizvodne kaskade.

Brigatinib je inhibirao *in vitro* proliferaciju staničnih linija koje ekspimiraju fuzijske proteine EML4-ALK i NPM-ALK i pokazao o dozi ovisnu inhibiciju rasta EML4-ALK-pozitivnog NSCLC ksenografta u miševa. Brigatinib je inhibirao, *in vitro* i *in vivo*, vijabilnost stanica koje ekspimiraju mutirane oblike EML4-ALK povezane s rezistencijom na inhibitore ALK, uključujući G1202R i L1196M.

Srčana elektrofiziologija

U Ispitivanju 101, potencijal lijeka Alunbrig za produljenje QT intervala procijenjen je u 123 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima nakon primjene doza brigatiniba od 30 mg do 240 mg jedanput dnevno. Maksimalna prosječna promjena QTcF (QT korigiran metodom Fridericia) u odnosu na početnu vrijednost bila je manja od 10 msec. Analiza QT intervala u odnosu na izloženost nije ukazala na produljenje QTc intervala ovisno o koncentraciji.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

ALTA 1L

Sigurnost i djelotvornost lijeka Alunbrig procijenjena je u randomiziranom (1:1), otvorenom, multicentričnom ispitivanju (ALTA 1L) u 275 odraslih bolesnika s uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno primili liječenje usmjereno na ALK. Uključni kriteriji dozvolili su uključivanje bolesnika s dokumentiranim preuređenjem (*rearrangement*) gena za ALK-a temeljem testiranja prema lokalnom standardu skrbi i ECOG funkcionalnog statusa 0 - 2. Bolesnici su mogli prethodno biti liječeni jednim režimom kemoterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Neurološki stabilni bolesnici s liječenim ili neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu (CNS), uključujući leptomeningealne metastaze, mogli su sudjelovati u ispitivanju. Bolesnici s anamnezom intersticijske plućne bolesti, pneumonitisa povezanog s lijekom ili pneumonitisa zbog zračenja bili su isključeni.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali Alunbrig 180 mg jedanput dnevno uz uvodno 7-dnevno uzimanje 90 mg jedanput dnevno (N = 137) ili krizotiniba 250 mg peroralno dvaput dnevno (N = 138). Randomizacija je stratificirana po metastazama na mozgu (prisutne, odsutne) i prethodnom režimu kemoterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest (da, ne).

Bolesnicima u skupini liječenoj krizotinibom, kod kojih je došlo do progresije bolesti, ponuđen je prijelaz u skupinu liječenu lijekom Alunbrig. Od 121 bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je primala krizotinib i prekinuli su liječenje u ispitivanju do konačne analize, 99 (82%) bolesnika primilo je naknadne inhibitore ALK tirozin kinaze. Osamdeset (66%) bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je primala krizotinib primilo je naknadno liječenje Alunbrigom, uključujući 65 (54%) bolesnika koji su prešli u drugu skupinu tijekom ispitivanja.

Glavna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST v1.1) prema procjeni Zasljepljenog nezavisnog povjerenstva za ocjenu (engl. *Blinded Independent Review Committee*, BIRC). Dodatne mjere ishoda prema procjeni BIRC-a uključuju potvrđenu stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), vrijeme do postizanja odgovora, stopu kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR), intrakranijski ORR, intrakranijski PFS i intrakranijski DOR. Ishodi koje je procijenio ispitivač uključuju PFS i ukupno preživljenje.

Početne demografske karakteristike te karakteristike bolesti u ispitivanju ALTA 1L bile su medijan dobi od 59 godina (raspon od 27 do 89; 32% u dobi od 65 i više), 59% bijelaca i 39% azijata, 55% žena, 39% ECOG PS 0 i 56% ECOG PS 1, 58% nikada pušača, 93% 4. stadij bolesti, 96% histološki adenokarcinom, 30% metastaze u CNS-u na početku liječenja, 14% prethodna radioterapija mozga i 27% prethodna kemoterapija. Najčešća mjesta ekstratorakalnih metastaza uključuju mozak (30% bolesnika), kosti (31% bolesnika) i jetru (20% bolesnika). Medijan relativnog intenziteta doze bio je 97% za Alunbrig i 99% za krizotinib.

U primarnoj analizi provedenoj nakon medijana trajanja praćenja od 11 mjeseci u skupini koja je dobivala Alunbrig, u ispitivanju ALTA 1L postignuta je primarna mjera ishoda, odnosno statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni BIRC-a.

Protokolom određena interim analiza s граниčnim datumom 28. lipnja 2019. provedena je uz medijan trajanja praćenja od 24,9 mjeseci u skupini liječenoj lijekom Alunbrig. Medijan PFS a prema ocjeni BIRC a u ITT populaciji bio je 24 mjeseca u skupini liječenoj Alunbrigom i 11 mjeseci u skupini liječenoj krizotinibom (HR = 0,49 [95% CI (0,35; 0,68)], p < 0,0001).

U nastavku su prikazani rezultati konačne analize određene protokolom s datumom posljednjeg kontakta posljednjeg bolesnika 29. siječnja 2021. provedene s medijanom trajanja praćenja od 40,4 mjeseca u skupini liječenoj lijekom Alunbrig.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju ALTA IL (ITT populacija)

Parametri djelotvornosti	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Medijan trajanja praćenja (mjeseci) ^a	40.4 (raspon: 0 - 52,4)	15.2 (raspon: 0,1 - 51.7)
Primarni parametri djelotvornosti		
PFS (BIRC)		
Broj bolesnika koji su doživjeli događaje, n (%)	73 (53.3%)	93 (67.4%)
Progresivna bolest, n (%)	66 (48.2%) ^b	88 (63.8%) ^c
Smrt, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Medijan (u mjesecima) (95% CI)	24 (18,5; NP)	11.1 (9.1; 13)
Omjer rizika (95% CI)	0,48 (0,35, 0,66)	
P-vrijednost testa log-rang ^d	< 0,0001	
Sekundarni parametri djelotvornosti		
Potvrđena stopa objektivnog odgovora (BIRC)		
Ispitanici, n (%) (95% CI)	102 (74.5%) (66.3; 81.5)	86 (62,3%) (53.7; 70.4)
p-vrijednost ^{d, e}	0.0330	
Potpuni odgovor, %	24.1%	13.0%
Djelomični odgovor, %	50.4%	49.3%
Trajanje potvrđenog odgovora (BIRC)		
Medijan (mjeseci) (95% CI)	33.2(22.1; NP)	13,8 (10.4; 22.1)
Ukupno preživljenje^f		
Broj događaja, n (%)	41 (29.9)	51 (37)
Medijan (u mjesecima) (95% CI)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Omjer hazarda (95% CI)	0,81 (0.53; 1.22)	
P-vrijednost testa log-rang	0.3311	
Ukupno preživljenje u 36 mjeseci	70.7%	67.5%

BIRC = Zaslijepljeno nezavisno povjerenstvo za procjenu; NP = Ne može se procijeniti; CI = Interval pouzdanosti
Rezultati u ovoj tablici predstavljaju konačnu analizu djelotvornosti sa zadnjim kontaktom zadnjeg bolesnika 29. siječnja 2021.

^a trajanje praćenja tijekom cijelog ispitivanja

^b uključuje 2 bolesnika s palijativnom radioterapijom mozga

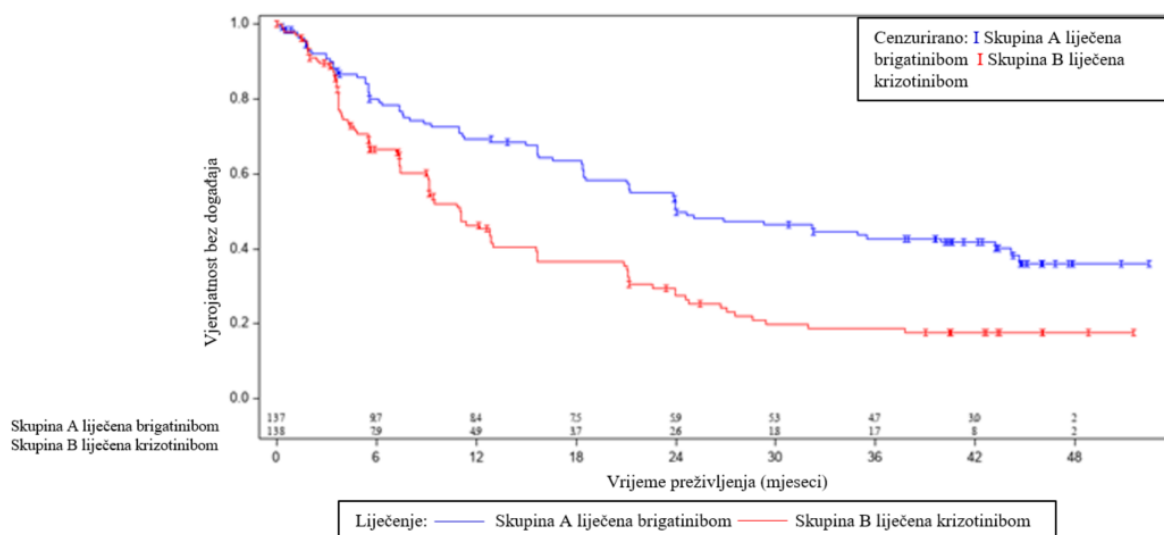
^c uključuje 8 bolesnika s palijativnom radioterapijom mozga

^d Stratificirano na temelju prisutnosti metastaza iCNS na početku liječenja i prethodne kemoterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest za test log-rang i Cochran-Mantel-Haenszel

^e za test Cochran-Mantel-Haenszel

^f Bolesnicima u skupini liječenih crizotinibom kod kojih je došlo do progresije bolesti ponuđen je prelazak na liječenje Alunbrigom.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema BIRC-u u ispitivanju ALTA 1L



Rezultati na ovoj slici temelje se na konačnoj analizi djelotvornosti sa zadnjim kontaktom zadnjeg bolesnika 29. siječnja 2021.

BIRC-ova procjena intrakranijske djelotvornosti prema kriterijima RECIST v1.1 u bolesnika s bilo kakvim metastazama na mozgu i bolesnika s mjerljivim metastazama na mozgu (≥ 10 mm u najduljem promjeru) na početku liječenja sažeta je u tablici 5.

Tablica 5: BIRC-ova procjena intrakranijske djelotvornosti u bolesnika u ispitivanju ALTA 1L

Parametri djelotvornosti	Bolesnici s mjerljivim metastazama na mozgu na početku liječenja	
	Alunbrig N = 18	Krizotinib N = 23
Potvrđena intrakranijska stopa objektivnog odgovora		
Ispitanici, n (%) (95% CI)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
p-vrijednost ^{a, b}	0,0014	
Potpuni odgovor %	27,8%	0,0
Djelomični odgovor %	50,0%	26,1%
Trajanje potvrđenog intrakranijskog odgovora^{a, b}		
Medijan (mjeseci) (95% CI)	27,9 (5,7; NP)	9,2 (3,9; NP)
Bolesnici s bilo kakvim metastazama na mozgu na početku liječenja		
	Alunbrig N = 47	Krizotinib N = 49
Potvrđena intrakranijska stopa objektivnog odgovora		
Ispitanici, n (%) (95% CI)	31 (66,0%) (50,7; 79,1)	7 (14,3%) (5,9; 27,2)
p-vrijednost ^{a, b}	< 0,0001	
Potpuni odgovor (%)	44,7%	2,0%
Djelomični odgovor (%)	21,3%	12,2%
Trajanje potvrđenog intrakranijskog odgovora^c		
Medijan (mjeseci) (95% CI)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NP)
Intrakranijski PFS^d		
Broj bolesnika koji su doživjeli događaje, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Progresivna bolest, n (%)	27 (57,4%) ^e	32 (65,3%) ^f
Smrt, n (%)	0	3 (6,1%)
Medijan (u mjesecima) (95% CI)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Omjer hazarda (95% CI)	0,29 (0,17; 0,51)	
p-vrijednost testa log-rang ^a	< 0,0001	

CI = Interval pouzdanosti; NP = Ne može se procijeniti

Rezultati u tablici temelje se na konačnoj analizi djelotvornosti sa zadnjim kontaktom zadnjeg bolesnika 29. siječnja 2021.

^a Stratificirano na temelju postojanja prethodne kemoterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest za test log-rang i Cochran-Mantel-Haenszel

^b za test Cochran-Mantel-Haenszel

^c mjereno od datuma prvog potvrđenog intrakranijskog odgovora do datuma progresije intrakranijske bolesti (nove intrakranijske lezije, rast u promjeru intrakranijske ciljane lezije \geq 20% od najniže vrijednosti ili jednoznačno utvrđena progresija intrakranijskih ne-ciljnih lezija) ili smrtni ishod ili cenzura

^d mjereno od datuma randomizacije do datuma progresije intrakranijske bolesti (nove intrakranijske lezije, rast u promjeru intrakranijske ciljane lezije \geq 20% od najniže vrijednosti ili jednoznačno utvrđena progresija intrakranijskih ne-ciljnih lezija) ili smrtni ishod ili cenzura.

^e uključuje 1 bolesnika s palijativnom radioterapijom mozga

^f uključuje 3 bolesnika s palijativnom radioterapijom mozga

ALTA

Sigurnost i djelotvornost lijeka Alunbrig procijenjena je u randomiziranom (1:1), otvorenom, multicentričnom ispitivanju (ALTA) u 222 odrasla bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim ALK-pozitivnim NSCLC-om koji je progredirao uz krizotinib. Uključni kriteriji dozvolili su uključivanje bolesnika s dokumentiranim mutacijama preslagivanja ALKa temeljem validiranog testa, ECOG funkcionalnog statusa 0-2, i prethodno liječenih kemoterapijom. Dodatno, uključeni su bolesnici s metastazama u središnjem živčanom sustavu (CNS), pod uvjetom da su bili neurološki stabilni i nisu trebali povećanu dozu kortikosteroida. Bolesnici s

anamnezom intersticijske plućne bolesti ili pneumonitisa povezanog s lijekom su bili isključeni.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali Alunbrig 90 mg jedanput dnevno (režim doziranja 90 mg, N = 112) ili 180 mg jedanput dnevno uz uvodno 7-dnevno uzimanje 90 mg jedanput dnevno (režim doziranja 180 mg, N = 110). Medijan trajanja praćenja bio je 22,9 mjeseci. Randomizacija je stratificirana po metastazama na mozgu (prisutne, odsutne) i najboljem prethodnom odgovoru na liječenje krizotinibom (kompletan ili djelomičan odgovor, bilo koji drugi odgovor/nepoznato).

Glavna mjera ishoda bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST v1.1) prema procjeni ispitivača. Dodatne mjere ishoda uključivale su potvrđenu ORR prema ocjeni Neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC); vrijeme do odgovora; preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS); trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR); ukupno preživljenje; i intrakranijski ORR i intrakranijski DOR, prema procjeni IRC-a.

Početne demografske karakteristike te karakteristike bolesti u ispitivanju ALTA bile su medijan dobi od 54 godine (raspon od 18 do 82; 23% u dobi od 65 i više), 67% bijelaca i 31% azijata, 57% žena, 36% ECOG PS 0 i 57% ECOG PS 1, 7% ECOG PS2, 60% nikada pušača, 35% bivših pušača, 5% trenutnih pušača, 98% 4. stadij, 97% adenokarcinom i 74% prethodna kemoterapija. Najčešća mjesta ekstratorakalnih metastaza uključuju 69% mozak (od kojih je 62% prethodno imalo zračenje mozga), 39% kosti i 26% jetru.

Rezultati djelotvornosti iz analize ispitivanja ALTA sažeto su prikazani u Tablici 6, a Kaplan -Meierova krivulja za PFS prema procjeni ispitivača prikazana je na Slici 2.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju ALTA (ITT populacija)

Parametar djelotvornosti	Procjena ispitivača		Procjena IRC-a	
	režim od 90 mg* N = 112	režim od 180 mg† N = 110	režim od 90 mg* N = 112	režim od 180 mg† N = 110
Stopa objektivnog odgovora				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Vrijeme do odgovora				
Medijan (mjeseci)	1,8	1,9	1,8	1,9
Trajanje odgovora				
Medijan (mjeseci)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% CI	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Preživljenje bez progresije bolesti				
Medijan (mjeseci)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% CI	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Ukupno preživljenje				
Medijan (mjeseci)	29,5	34,1	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
95% CI	(18,2; NP)	(27,7; NP)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Vjerojatnost preživljenja 12 mjeseci (%)	70,3%	80,1%	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo

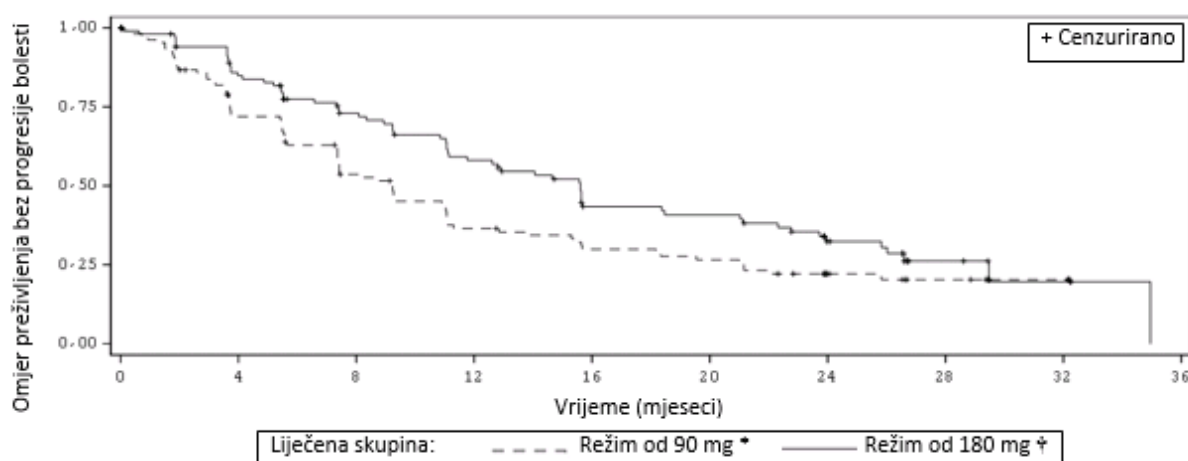
CI = Interval pouzdanosti; NP = Ne može se procijeniti;

*režim 90 mg jedanput dnevno

†180 mg jedanput dnevno uz uvodno 7-dnevno uzimanje 90 mg jedanput dnevno

‡Interval pouzdanosti za ORR prema procjeni ispitivača je 97,5% a za ORR prema procjeni IRC-a je 95%

Slika 2: Preživljenje bez progresije prema procjeni ispitivača: ITT populacija po liječenoj skupni (ALTA)



Skraćenice: ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intent to treat*)

Napomena: Preživljenje bez progresije bolesti definirano je kao vrijeme od početka liječenja do datuma u kojem je prvi put dokazana progresija bolesti ili je došlo do fatalnog ishoda, što god nastupi ranije.

*režim 90 mg jedanput dnevno

†180 mg jedanput dnevno uz uvodno 7-dnevno uzimanje 90 mg jedanput dnevno

Procjene IRC-a za intrakranijski ORR i trajanje intrakranijskog odgovora u bolesnika u ispitivanju ALTA, s mjerljivim metastazama na mozgu (≥ 10 mm na najduljem promjeru) na početku liječenja sažeto su prikazane u Tablici 7.

Tablica 7: Intrakranijska djelotvornost u bolesnika s mjerljivim metastazama na početku liječenja u ispitivanju ALTA

Parametar djelotvornosti prema procjeni IRC-a	Bolesnici s mjerljivim metastazama na mozgu na početku liječenja	
	režim od 90 mg* (N = 26)	režim od 180 mg† (N = 18)
Intrakranijska stopa objektivnog odgovora		
(%)	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
Stopa kontrole intrakranijske bolesti		
(%)	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
Trajanje intrakranijskog odgovora‡		
Medijan (mjeseci)	9,4	16,6
95% CI	(3,7; 24,9)	(3,7; NP)

%CI = Interval pouzdanosti; NP = Ne može se procijeniti

*režim 90 mg jedanput dnevno

†180 mg jedanput dnevno uz uvodno 7-dnevno uzimanje 90 mg jedanput dnevno

‡Događaji uključuju progresiju intrakranijske bolesti (nove lezije, rast promjera intrakranijske ciljane lezije $\geq 20\%$ od najniže vrijednosti, ili jednoznačno utvrđenu progresiju intrakranijskih ne-ciljnih lezija) ili smrtni ishod.

U bolesnika s bilo kakvim metastazama na početku liječenja stopa kontrole intrakranijske bolesti bila je 77,8% (95% CI 67,2-86,3) u skupini liječenoj s 90 mg (N = 81) i 85,1% (95% CI 75-92,3) u skupini s 180 mg (N = 74).

Ispitivanje 101

U zasebnom ispitivanju određivanja doze, 25 bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC-om sa progresijom na krizotinibu, primalo je 180 mg lijeka Alunbrig jedanput dnevno uz uvodni režim 7-dnevnog uzimanja 90 mg jedanput dnevno. Među njima, 19 bolesnika imalo je potvrđenu stopu objektivnog odgovora prema procjeni ispitivača (76%; 95% CI: 55; 91) a

medijan trajanja odgovora među tih 19 ispitanika s odgovorom prema KM procjeni bio je 26,1 mjesec (95% CI: 7,9; 26,1). KM medijan PFS-a bio je 16,3 mjeseca (95% CI: 9,2; NP), a 12 -mjesечna vjerojatnost ukupnog preživljenja bila je 84,0% (95% CI: 62,8; 93,7).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Alunbrig u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje karcinoma pluća (karcinoma malih stanica i nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U Ispitivanju 101, nakon peroralne primjene jedne doze brigatiniba (30-240 mg) u bolesnika, medijan vremena do postizanja vršne koncentracije (T_{max}) bio je 1-4 sati od primjene. Nakon jednokratne doze i u stanju dinamičke ravnoteže, sistemska izloženost bila je proporcionalna dozi u rasponu od 60-240 mg jedanput dnevno. Umjerena akumulacija lijeka zabilježena je nakon opetovane primjene (akumulacijski omjer geometrijskih sredina: 1,9 do 2,4). Geometrijska sredina C_{max} brigatiniba u stanju dinamičke ravnoteže u dozama od 90 mg i 180 mg jedanput dnevno bila je 552, odnosno 1452 ng/ml, a pripadajući $AUC_{0-\tau}$ bio je 8165, odnosno 20 276 h·ng/ml. Brigatinib je supstrat transportnih proteina P-gp i BCRP.

U zdravih ispitanika, obrok s visokim udjelom masti, u usporedbi s primjenom natašte, umanjio je C_{max} brigatiniba za 13% bez utjecaja na AUC. Brigatinib se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Brigatinib se umjereno vezivao (91%) za proteine u ljudskoj plazmi, a vezivanje nije ovisilo o koncentraciji. Omjer koncentracije u krvi i plazmi iznosi 0,69. U bolesnika kojima je davano 180 mg brigatiniba jedanput dnevno, geometrijska sredina prividnog volumena distribucije (V_z/F) brigatiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 307 l, ukazujući na umjerenu distribuciju u tkiva.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se brigatinib prvenstveno metabolizira putem CYP2C8 i CYP3A4, a u puno manjoj mjeri putem CYP3A5.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 180 mg [^{14}C]brigatiniba zdravim ispitanicima, N-demetilacija i konjugacija s cisteinom bile su dva glavna puta metaboličkog klirensa. Putem urina i fecesa zajedno, izlučeno je 48%, 27% i 9,1% radioaktivne doze u obliku nepromijenjenog brigatiniba, N-desmetilbrigatiniba (AP26123), odnosno konjugata brigatiniba s cisteinom. Nepromijenjeni brigatinib bio je glavni cirkulirajući radioaktivni sastojak (92%) zajedno sa AP26123 (3,5%), primarnim metabolitom također opaženim *in vitro*. U bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže, AUC AP26123 u plazmi iznosio je < 10% izloženosti brigatinibu. U *in vitro* testovima kinaze i kulture stanica, metabolit AP26123 inhibirao je ALK uz približno trostruko nižu potentnost nego brigatinib.

Eliminacija

U bolesnika kojima je davano 180 mg brigatiniba jedanput dnevno, geometrijska sredina prividnog peroralnog klirensa (CL/F) brigatiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 8,9 l/h, a medijan poluvijeka eliminacije iz plazme iznosio je 24 sati.

Primarni put izlučivanja brigatiniba je putem fecesa. U šest zdravih muških ispitanika koji su dobili jednokratnu peroralnu dozu od 180 mg [¹⁴C]brigatiniba, 65% primijenjene doze izlučilo se u fecesu, a 25% primijenjene doze izlučilo se urinom. Nepromijenjeni brigatinib predstavljao je 41% i 86% ukupne radioaktivnosti u fecesu, odnosno urinu, a ostatak su bili metaboliti.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Farmakokinetika brigatiniba karakterizirana je u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre (N = 9) i bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A, N = 6), umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B, N = 6) ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C, N = 6). Farmakokinetika brigatiniba slična je između zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre, i bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre. AUC_{0-∞} za nevezani lijek bio je 37% viši u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize, farmakokinetika brigatiniba slična je u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR ≥ 30 ml/min). U farmakokinetičkom ispitivanju, AUC_{0-∞} za nevezani lijek bio je 94% viši u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min, N = 6) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (vidjeti dio 4.2).

Rasa i spol

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da rasa i spol nisu imali utjecaja na farmakokinetiku brigatiniba.

Dob, tjelesna težina i koncentracije albumina

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da tjelesna težina, dob i koncentracija albumina nisu imali klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku brigatiniba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja sigurnosne farmakologije brigatiniba identificirala su potencijal za učinke na pluća (promijenjena brzina disanja, kod 1-2 puta C_{max} u ljudi), učinke na kardiovaskularni sustav (promijenjena srčana frekvencija i krvni tlak; kod 0,5 puta C_{max} u ljudi) i učinke na bubrege (smanjena funkcija bubrega; kod 1-2,5 puta C_{max} u ljudi), ali nisu ukazala na nikakav potencijal za produljenje QT intervala niti učinke na neurološku funkciju.

Nuspojave opažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim izloženostima s mogućom povezanosti s kliničkom uporabom bile su sljedeće: gastrointestinalni sustav, koštana srž, oči, testisi, jetra, bubrezi, kost i srce. Ovi učinci općenito su bili reverzibilni za vrijeme razdoblja oporavka bez primjene doze; ipak, učinci na oči i testise bili su značajne iznimke zbog nedostatka oporavka.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, opažene su promjene na plućima (pjenasti alveolarni makrofagi) u majmuna pri izloženosti ≥ 0,2 puta AUC u ljudi; međutim, one su bile minimalne i slične onima prijavljenima kao osnovni nalaz u neliječenih majmuna pa nema kliničkih dokaza o respiratornom distresu u ovih majmuna.

Ispitivanja kancerogenosti s brigatinibom nisu provedena.

Brigatinib nije bio mutagen *in vitro* u bakterijskom testu reverzne mutacije (Ames) ili testovima kromosomskih aberacija u stanicama sisavaca, ali je blago povisio broj mikronukleusa u mikronukleusnom testu koštane srži štakora. Mehanizam indukcije mikronukleusa bio je abnormalna segregacija kromosoma (aneugenost), a ne klastogeni učinak na kromosome. Ovaj je učinak opažen na približno pet puta većoj izloženosti od one u ljudi pri dnevnoj dozi od 180 mg jedanput dnevno.

Brigatinib može smanjiti plodnost mužjaka. U ispitivanju ponovljenih doza na životinjama, opažena je testikularna toksičnost. U štakora, nalazi su uključivali nižu težinu testisa, sjemenih vrećica i prostate, te degeneraciju kanala testisa; ti učinci nisu bili reverzibilni tijekom razdoblja oporavka. U majmuna, nalazi su uključivali smanjenu veličinu testisa zajedno s mikroskopskim dokazom postojanja hipospermatogeneze; ti su učinci bili reverzibilni tijekom razdoblja oporavka. Ukupno, ti učinci na reproduktivne organe mužjaka štakora i majmuna javljali su se pri izloženostima $\geq 0,2$ - puta od AUC-a opaženog u bolesnika na dozi od 180 mg jedanput dnevno. U općim toksikološkim ispitivanjima nisu opaženi vidljivi štetni učinci na reproduktivne organe ženki štakora i majmuna.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja, u kojemu su na skotnim ženkama štakora primjenjivane dnevne doze brigatiniba za vrijeme organogeneze, opažene su anomalije kostura povezano s dozom, pri dozama približno 0,7 puta nižim od ljudske izloženosti na temelju AUC -u pri dnevnoj dozi od 180 mg jedanput dnevno. Nalazi su uključivali smrtnost embrija, smanjen rast fetusa i promjene kostura.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Mikrokristalična celuloza

Natrijev škroboglikolat, vrsta A

Silicijev dioksid, koloidni, hidrofobni

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Talk

Makrogol

Poli(vinilni alkohol)

Titanijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Alunbrig 30 mg filmom obložene tablete

Prozirni blister od termoformabilnog poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s toplinski zalijepljenom višeslojnom pokrovnom folijom u kutiji koja sadrži 28, 56 ili 112 filmom obloženih tableta.

Alunbrig 90 mg filmom obložene tablete

Prozirni blister od termoformabilnog poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s toplinski zalijepljenom višeslojnom pokrovnom folijom u kutiji koja sadrži 7 ili 28 filmom obloženih tableta.

Alunbrig 180 mg filmom obložene tablete

Prozirni blister od termoformabilnog poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s toplinski zalijepljenom višeslojnom pokrovnom folijom u kutiji koja sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Početno pakiranje Alunbrig 90 mg i 180 mg obložene tablete

Svako pakiranje se sastoji od vanjske kutije s dvije unutarnje kutije koje sadrže:

- Alunbrig 90 mg obložene tablete
1 prozirni blister od termoformabilnog poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s toplinski zalijepljenom višeslojnom pokrovnom folijom u kutiji koja sadrži 7 filmom obloženih tableta.
- Alunbrig 180 mg obložene tablete
3 prozirna blistera od termoformabilnog poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s toplinski zalijepljenom višeslojnom pokrovnom folijom u kutiji koja sadrži 21 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnike treba savjetovati da spremnik sa sredstvom za sušenje čuvaju u bočici i da ga ne progutaju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Takeda Pharmaceuticals International AG
Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark-Opfikon (Zurich), Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja u promet)

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

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

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET U BIH

Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.
Vrbanja 1, 71000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA OD DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alunbrig 30 mg filmom obložene tablete, 28 tableta u kutiji

04-07.3-1-671/19 od 09.07.2020. godine

Alunbrig 90 mg filmom obložene tablete, 28 tableta u kutiji

04-07.3-1-530/19 od 09.07.2020. godine

Alunbrig 180 mg filmom obložene tablete, 28 tableta u kutiji

04-07.3-1-10393/20 od 27.05.2022.godine

Alunbrig početno pakiranje 7 x 90 mg + 21 x 180 mg tableta u kutiji

04-07.3-1-10394/20 od 27.05.2022.godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.01.2024.