

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Alunbrig, 30 mg, film tablete
Alunbrig, 90 mg, film tablete
Alunbrig, 180 mg, film tablete

INN: brigatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alunbrig 30 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 30 mg brigatiniba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 56 mg laktoze, monohidrata.

Alunbrig 90 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 90 mg brigatiniba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 168 mg laktoze, monohidrata.

Alunbrig 180 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 180 mg brigatiniba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 336 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Alunbrig, 30 mg, film tablete

Okrugla, bela do skoro bela film tableta sa utisnutom oznakom „U3“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Alunbrig, 90 mg, film tablete

Ovalna, bela do skoro bela film tableta sa utisnutom oznakom „U7“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Alunbrig, 180 mg, film tablete

Ovalna, bela do skoro bela film tableta sa utisnutom oznakom „U13“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Alunbrig je indikovano kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) koji prethodno nisu lečeni ALK inhibitorima.

Lek Alunbrig je indikovano kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om prethodno lečenih krizotinibom.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Alunbrig mora započeti i nadzirati lekar sa iskustvom u primeni lekova za lečenje kancera.

ALK pozitivni status NSCLC-a mora biti poznat pre početka lečenja lekom Alunbrig. Za odabir pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om neophodan je validirani ALK test (videti odeljak 5.1). Testiranje za ALK pozitivni NSCLC se mora sprovesti u laboratoriji koja je dokazano stručna u korišćenju odabrane tehnologije ispitivanja.

Doziranje

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

Ako se uzimanje leka Alunbrig prekine na 14 dana ili duže zbog razloga koji nisu u vezi sa neželjenim dejstvima, lečenje treba nastaviti sa 90 mg jedanput dnevno tokom 7 dana pre povećanja na prethodno podnošljivu dozu.

Ako pacijent propusti dozu ili nakon uzimanja doze povrati, ne sme primeniti dodatnu dozu, već sledeću dozu treba uzeti u planirano vreme.

Lečenje treba nastaviti sve dok postoji klinička korist.

Prilagođavanje doze

Na osnovu bezbednosti i podnošljivosti leka za pojedinog pacijenta, može biti potrebno privremeno prekinuti primenu i/ili smanjiti dozu.

U tabeli 1 prikazani su nivoi smanjenja doze leka Alunbrig.

Tabela 1: Preporučeni nivoi smanjenja doze leka Alunbrig

Doza	Nivoi smanjenja doze		
	Prvi	Drugi	Treći
90 mg jedanput dnevno (prvih 7 dana)	smanjiti na 60 mg jedanput dnevno	trajno prekinuti	nije primenjivo
180 mg jedanput dnevno	smanjiti na 120 mg jedanput dnevno	smanjiti na 90 mg jedanput dnevno	smanjiti na 60 mg jedanput dnevno

Lečenje lekom Alunbrig treba trajno prekinuti ako pacijent ne može da toleriše dozu od 60 mg jedanput dnevno.

Preporuke za prilagođavanje doze leka Alunbrig radi zbrinjavanja neželjenih reakcija sažete su u tabeli 2.

Tabela 2: Preporučena prilagodavanja doze leka Alunbrig usled neželjenih reakcija

Neželjena reakcija	Težina*	Prilagodavanje doze
Intersticijalna bolest pluća (IBP)/pneumonitis	1. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Ako se događaj javi tokom prvih 7 dana lečenja, uzimanje leka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti istom dozom i ne povećavati je na 180 mg jedanput dnevno. Ako se IBP/pneumonitis javi nakon prvih 7 dana lečenja, uzimanje leka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti istom dozom. Ako se IBP/pneumonitis ponovno javi, lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
	2. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Ako se IBP/pneumonitis javi tokom prvih 7 dana lečenja, uzimanje leka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom opisanom u Tabeli 1 i ne povećavati je na 180 mg jedanput dnevno. Ako se IBP/pneumonitis javi nakon prvih 7 dana lečenja, uzimanje leka Alunbrig treba prekinuti do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom opisanom u Tabeli 1. Ako se IBP/pneumonitis ponovno javi, lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
	3. ili 4. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
Hipertenzija	Hipertenzija 3. stepena (SKP \geq 160 mmHg ili DKP \geq 100 mmHg, indikovana medicinska intervencija, više od jednog antihipertenziva ili indikovana intenzivnija terapija nego što je ranije korišćena)	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig dok se hipertenzija ne vrati do stepena \leq 1 (SKP < 140 mmHg i DKP < 90 mmHg) i zatim nastaviti lečenje istom dozom. Ako se vrati hipertenzija 3. stepena potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig dok se hipertenzija ne vrati na stepen \leq 1, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 ili ga trajno prekinuti.
	Hipertenzija 4. stepena (posledice opasne po život, indikovana hitna intervencija)	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig dok se hipertenzija ne vrati do stepena \leq 1 (SKP < 140 mmHg i DKP < 90 mmHg) i zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 ili trajno prekinuti lečenje. Ako se vrati hipertenzija 4. stepena, lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
Bradikardija (srčana frekvencija niža od 60 otkucaja u minutu)	Simptomatska bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti. Ako se identifikuje da se istovremeno primenjuje lek za koji je poznato da uzrokuje bradikardiju i prekine se njegova primena ili mu se prilagodi doza, uzimanje leka 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 identifikuje da se istovremeno primenjuje lek za koji je poznato da uzrokuje bradikardiju ili

Neželjena reakcija	Težina*	Prilagodavanje doze
		ako se ne prekine primena lekova koji se istovremeno upotrebljavaju i doprinose pojavi bradikardije niti im se izmeni doza, lečenje lekom Alunbrig treba nastaviti sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti,
	Bradikardija sa životno ugrožavajućim posledicama, , indikovana hitna intervencija	<ul style="list-style-type: none"> • Ako se identifikuje da se istovremeno primenjuje lek koji doprinosi stanju (bradikardiji) i prekine se njegova primena ili mu se prilagodi doza, lečenje lekom Alunbrig treba nastaviti sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 nakon oporavka do asimptomatske bradikardije ili postizanja srčane frekvencije u mirovanju od 60 ili više otkucaja u minuti, uz učestali nadzor kako je klinički indikovano. • Lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti ako se ne identifikuje istovremeno primenjivani lek koji doprinosi stanju (bradikardiji). • U slučaju pojave recidiva, lečenje lekom Alunbrig treba trajno prekinuti.
Porast vrednosti CPK	Porast vrednosti CPK 3. ili 4. stepena ($> 5,0 \times \text{GGN}$) sa mišićnim bolom ili slabosti stepena ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je prekinuti primenu leka Alunbrig do oporavka na stepen ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) porasta vrednosti CPK ili na početnu vrednost, a zatim nastaviti lečenje u istoj dozi. • Ako se vrati porast vrednosti CPK 3. ili 4. stepena sa mišićnim bolom ili slabosti stepena ≥ 2, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na porast vrednosti CPK stepen ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) ili na početnu vrednost, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1.
Porast vrednosti lipaze ili amilaze	Porast vrednosti lipaze ili amilaze 3. stepena ($> 2,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na stepen ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) ili na početnu vrednost, a zatim nastaviti lečenje u istoj dozi. • Ako se vrati porast vrednosti lipaze ili amilaze 3. stepena, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na stepen ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) ili na početnu vrednost, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1.
	Porast vrednosti lipaze ili amilaze 4. stepena ($> 5,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na stepen ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$), a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1.
Hepatotoksičnost	Porast vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) $\geq 3.$ stepena ($> 5,0 \times \text{GGN}$) sa bilirubinom $\leq 2 \times \text{GGN}$	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na početne vrednosti ili manje od ili vrednosti jednake $3 \times \text{GGN}$ i zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabela 1.
	Porast vrednosti ALT-a ili AST-a $\geq 2.$ stepena ($>3 \times \text{GGN}$) uz	<ul style="list-style-type: none"> • Lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti

Neželjena reakcija	Težina*	Prilagođavanje doze
	istovremeno povećanje vrednosti ukupnog bilirubina $>2 \times$ GGN u odsustvu holestaze ili hemolize	
Hiperglikemija	Za 3. stepen (više od 250 mg/dL ili 13,9 mmol/L) ili viši	<ul style="list-style-type: none"> Ako se odgovarajuća kontrola hiperglikemije ne može postići optimalnim medicinskim zbrinjavanjem, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do postizanja odgovarajuće kontrole hiperglikemije. Nakon oporavka, lečenje lekom Alunbrig se može nastaviti sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 ili se može trajno prekinuti lečenje ovim lekom.
Poremećaj vida	2. ili 3. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na 1. stepen ili početno stanje, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1.
	4. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Lečenje lekom Alunbrig se mora trajno prekinuti.
Druge neželjene reakcije	3. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti lečenje istom dozom. Ako se ponovi neželjena reakcija 3. stepena, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 ili ga trajno prekinuti.
	4. stepen	<ul style="list-style-type: none"> Potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1. Ako se ponovi neželjeni događaj 4. stepena, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig do oporavka na početno stanje, a zatim nastaviti lečenje sledećom manjom dozom prema Tabeli 1 ili ga trajno prekinuti.
CPK = kreatin fosfokinaza; DKP = dijastolini krvni pritisak; SKP = sistolni krvni pritisak; GGN = gornja granica normale		

*Stepenovanje na osnovu Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za rak. Verzija 4.0 (NCI CTCAE v⁴).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti leka Alunbrig kod pacijenata od 65 godina života i više ukazuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.8). Nema dostupnih podataka kod pacijenata starijih od 85 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Alunbrig kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh stadijum A*) ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh stadijum B*). Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh stadijum C*) preporučuje se smanjena početna doza od 60 mg jedanput dnevno tokom prvih 7 dana, a zatim 120 mg jedanput dnevno (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) ≥ 30 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze leka Alunbrig. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 mL/min) preporučuje se smanjena početna doza od 60 mg jedanput dnevno tokom prvih 7 dana, a zatim 90 mg jedanput dnevno (videti odeljak 5.2). Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo nadzirati zbog novih ili pogoršanih respiratornih simptoma koji mogu ukazivati na IBP/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, itd.), naročito u prvoj nedelji (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Alunbrig kod pacijenata mladih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Alunbrig je namenjen za oralnu upotrebu. Tablete treba progutati cele, sa vodom. Lek Alunbrig se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Grejpfrut ili sok od grejpfruta mogu povećati koncentracije brigatiniba u plazmi pa ih treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjene reakcije na plućima

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig mogu se pojaviti teške, po život opasne i fatalne neželjene reakcije na plućima, uključujući one sa simptomima koji ukazuju na IBP/pneumonitis (videti odeljak 4.8). (IBP-intersticijalna bolest pluća)

Većina neželjenih reakcija na plućima uočena je tokom prvih 7 dana lečenja. Neželjene reakcije 1-2. stepena na plućima su se povukle sa prekidom lečenja ili prilagođavanjem doze. Stariji uzrast i kraće razdoblje (kraće od 7 dana) između poslednje doze krizotiniba i prve doze leka Alunbrig bili su svaki za sebe povezan sa povećanom stopom neželjenih reakcija na plućima. Te faktore treba uzeti u obzir pri početku lečenja lekom Alunbrig. Pacijenti sa anamnezom IBP ili pneumonitisa izazvanog lekom bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja.

Neki pacijenti su dobili pneumonitis kasnije tokom lečenja lekom Alunbrig.

Pacijenti se moraju pažljivo pratiti zbog pojave novih ili pogoršanih respiratornih simptoma (npr. dispneja, kašalj, itd.), naročito u prvoj nedelji lečenja. Znakove pneumonitisa treba odmah ispitati kod svih pacijenata sa pogoršanim respiratornim simptomima. Ako se sumnja na pneumonitis, uzimanje sedeće doze leka Alunbrig treba odložiti, a pacijente ispitati radi ocene drugih uzroka simptoma (npr. plućna embolija, progresija tumora i infektivno zapaljenje pluća). Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2).

Hipertenzija

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig javila se hipertenzija (videti odeljak 4.8).

Tokom lečenja lekom Alunbrig mora se redovno pratiti krvni pritisak. Hipertenziju treba lečiti prema standardnim smernicama kako bi se kontrolisao krvni pritisak. Potrebno je češće pratiti srčanu frekvenciju ako se kod pacijenta ne može izbeći istovremena upotreba leka za koji je poznato da uzrokuje bradikardiju. U slučajevima teške hipertenzije (≥ 3 . stepena), primenu leka Alunbrig treba prekinuti dok se hipertenzija ne vrati do 1. stepena ili početne vrednosti. Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2).

Bradikardija

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig javila se bradikardija (videti odeljak 4.8). Potreban je oprez kad se lek Alunbrig primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju. Srčana frekvencija i krvni pritisak se moraju redovno pratiti.

Ako se javi simptomatska bradikardija, potrebno je prekinuti primenu leka Alunbrig i proceniti da li se istovremeno primenjuju lekovi za koje je poznato da uzrokuju bradikardiju. Nakon oporavka, potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2). U slučaju bradikardije opasne po život, ako se ne identifikuje istovremena primena leka koji doprinosi bradikardiji, ili u slučaju ponovne pojave, potrebno je prekinuti lečenje lekom Alunbrig (videti odeljak 4.2).

Poremećaj vida

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig javile su se neželjene reakcije koje dovode do poremećaja vida (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da prijave sve poremećaje vida. Za nove ili pogoršanje teških simptoma poremećaja vida potrebno je razmotriti oftalmološku procenu i smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK)

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig javilo se povećanje vrednosti CPK (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da prijave sve neobjašnjive bolove u mišićima, osetljivost ili slabost. Vrednosti CPK moraju se redovno pratiti za vreme lečenja lekom Alunbrig. U zavisnosti od težine porasta vrednosti CPK i ako je ona povezana sa bolovima u mišićima ili slabošću, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig, i odgovarajuće prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2).

Povećanje vrednosti enzima pankreasa

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig došlo je do povećanja vrednosti enzima amilaze i lipaze (videti odeljak 4.8). Tokom lečenja lekom Alunbrig treba redovno pratiti vrednosti enzima lipaze i amilaze. Na osnovu težine odstupanja u laboratorijskim nalazima, potrebno je prekinuti uzimanje leka Alunbrig, ili na odgovarajući način prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2).

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig prijavljeno je povećanje vrednosti enzima jetre (aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT)) i bilirubina (videti odeljak 4.8). Pre početka lečenja lekom Alunbrig, a zatim svake 2 nedelje tokom prvih 3 meseca lečenja, potrebno je pratiti funkciju jetre, uključujući vrednosti AST, ALT i ukupni bilirubin. Nakon toga je potrebno periodično praćenje. Na osnovu težine odstupanja u laboratorijskim nalazima, potrebno je prekinuti primenu leka, ili na odgovarajući način prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2).

Hiperglikemija

Kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig prijavljeno je povećanje koncentracije glukoze u serumu. Pre početka lečenja lekom Alunbrig potrebno je odrediti koncentraciju glukoze u serumu natašte i nakon toga je periodično pratiti. Po potrebi, treba započeti ili optimizovati antihiperglikemijsko lečenje. Ako se optimalnim terapijskim merama ne može postići odgovarajuća kontrola glikemije, primenu leka Alunbrig treba prekinuti dok se ne postigne odgovarajuća kontrola glikemije; nakon oporavka može se razmotriti smanjenje doze kako je opisano u tabeli 1 ili lečenje lekom Alunbrig treba trajno prekinuti.

Interakcije sa drugim lekovima

Istovremenu primenu leka Alunbrig sa jakim inhibitorima CYP3A treba izbegavati. Ako nije moguće izbeći istovremenu primenu sa jakim inhibitorom CYP3A, potrebno je smanjiti dozu leka Alunbrig sa 180 mg na 90 mg, ili sa 90 mg na 60 mg. Nakon prekida lečenja jakim inhibitorom CYP3A, lečenje lekom Alunbrig treba nastaviti u dozi koja je bila podnošljiva pre početka lečenja jakim inhibitorom CYP3A. Istovremenu primenu leka Alunbrig sa jakim i umerenim induktorima CYP3A treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Plodnost

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivnu nehormonsku kontracepciju za vreme lečenja lekom Alunbrig i tokom najmanje 4 meseca nakon poslednje doze. Muškarce čije su partnerke u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivnu kontracepciju za vreme lečenja i tokom najmanje 3 meseca nakon poslednje doze leka Alunbrig (videti odeljak 4.6).

Laktoza

Lek Alunbrig sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koje mogu povećati koncentracije brigatiniba u plazmi

Inhibitori CYP3A

In vitro ispitivanja pokazala su da je brigatinib supstrat CYP3A4/5. Kod zdravih ispitanika, istovremena primena 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 %, vrednosti PIK_{0-INF} za 101% (dvostruko) i PIK_{0-120} za 82 % (< dvostruko), u odnosu na dozu brigatiniba od 90 mg primenjenu samu. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu snažnih inhibitora CYP3A sa lekom 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 izbeći istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A, dozu leka Alunbrig treba smanjiti za približno 50% (tj. sa 180 mg na 90 mg ili sa 90 mg na 60 mg). Nakon prekida lečenja jakim inhibitorom CYP3A, treba nastaviti lečenje lekom Alunbrig u dozi koja je bila podnošljiva pre početka lečenja jakim inhibitorom CYP3A.

Umereni inhibitori CYP3A (npr. diltiazem i verapamil) mogu povećati vrednost PIK brigatiniba za približno 40%, zasnovano na simulacijama iz fiziološki baziranog farmakokinetičkog modela. Za kombinaciju leka Alunbrig i umerenih inhibitora CYP3A nije potrebno prilagođavanje doze. Pacijente bi trebalo pažljivo nadzirati kad se lek Alunbrig daje istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP3A.

Grejpfrut ili sok od grejpfruta takođe može povećati koncentracije brigatiniba u plazmi pa ga treba izbegavati (videti odeljak 4.2).

Inhibitori CYP2C8

In vitro ispitivanja pokazala su da je brigatinib supstrat CYP2C8. Kod zdravih ispitanika, istovremena primena 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%, vrednosti PIK_{0-INF} za 12 % i PIK_{0-120} za 15%, u odnosu na dozu brigatiniba od 90 mg primenjenu samu. Dejstvo gemfibrozila na farmakokinetiku brigatiniba nije klinički značajano, a osnovni mehanizam smanjene izloženosti brigatinibu nije poznat. Tokom istovremene primene sa jakim inhibitorima CYP2C8 nije potrebno prilagođavanje doze.

Inhibitori P-gp i BCRP

Brigatinib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Budući da brigatinib pokazuje visok stepen rastvorljivosti i visok stepen permeabilnosti, ne očekuje se da će inhibicija P-gp-a i BCRP-a dovesti do klinički značajne promene u sistemskoj izloženosti brigatinibu. Za vreme istovremene primene leka Alunbrig i inhibitora P-gp-a i BCRP-a nije potrebno prilagođavanje doze.

Lekovi koje mogu smanjiti koncentracije brigatiniba u plazmi

Induktori CYP3A

Kod zdravih ispitanika, istovremena primena višestruke dnevne doze rifampicina od 600 mg, snažnog induktora CYP3A, sa jednom dozom brigatiniba od 180 mg smanjila je C_{max} brigatiniba za 60%, PIK_{0-INF} za 80% (petostruko) i PIK_{0-120} za 80% (petostruko), u odnosu na dozu brigatiniba od 180 mg primenjenu samu.

Potrebno je izbegavati istovremenu primenu snažnih induktora CYP3A sa lekom Alunbrig, uključujući između ostalog rifampicin, karbamezapin, fenitoin, rifabutin, fenobarbital i kantarion.

Umereni induktori CYP3A mogu smanjiti PIK brigatiniba za približno 50%, na osnovu simulacija iz fiziološki baziranog farmakokinetičkog modela. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu umerenih induktora CYP3A sa lekom Alunbrig, uključujući između ostalog efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin i nafcilin.

Lekovi čija se koncentracija u plazmi može promeniti pod uticajem brigatiniba

Supstrati CYP3A

In vitro ispitivanja na hepatocitima pokazala su da je brigatinib induktor CYP3A4. Klinička ispitivanja interakcija sa osetljivim supstratima CYP3A nisu sprovedena. Brigatinib može smanjiti koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se uglavnom metabolišu putem CYP3A. Prema tome, istovremenu primenu leka Alunbrig sa supstratima CYP3A uske terapijske širine (npr. alfentanil, fentanil, kinidin, ciklosporin, sirolimus, takrolimus) treba izbegavati jer njihova efikasnost može biti smanjena.

Lek Alunbrig takođe može indukovati druge enzime i transportere (npr. CYP2C, P-gp) putem istih mehanizama odgovornih za indukovanje CYP3A (npr. aktiviranje pregnan X receptora).

Supstrati transportera

Istovremena primena brigatiniba sa supstratima P-gp, (poput digoksina, dabigatrana, kolhicina, pravastatina) ili BCRP (poput metotreksata, rosuvastatina, sulfasalazina), transportera organskih katjona 1 (OCT1), proteina za ekstruziju više lekova i toksina 1 (MATE1), i 2K (MATE2K) može povećati njihove koncentracije u plazmi. Potrebno je pacijente pažljivo nadzirati kad se lek Alunbrig daje istovremeno sa supstratima tih transportera sa uskom terapijskom širinom (npr. digoksin, dabigatran, metotreksat).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnom periodu koje se leče lekom Alunbrig treba savetovati da ne zatrudne, a muškarcima koji se leče lekom Alunbrig takođe treba savetovati da ne planiraju potomstvo tokom lečenja. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu nehormonsku kontracepciju tokom lečenja i do najmanje 4 meseca nakon poslednje doze leka Alunbrig. Muškarcima čije su partnerke u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efikasne metode kontracepcije tokom lečenja i do najmanje 3 meseca nakon poslednje doze leka Alunbrig.

Trudnoća

Primena leka Alunbrig tokom trudnoće može da izazove oštećenja fetusa. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nema kliničkih podataka o primeni leka Alunbrig kod trudnica. Lek Alunbrig ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahteva lečenje. Ako se lek Alunbrig koristi tokom trudnoće ili pacijentkinja zatrudni dok uzima ovaj lek, pacijentkinju treba obavestiti o potencijalnim opasnostima po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se lek Alunbrig izlučuje u majčino mleko. Dostupni podaci ne mogu isključiti mogućnost izlučivanja u majčino mleko. Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Alunbrig.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o dejstvu leka Alunbrig na plodnost kod ljudi. Na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na mužjacima životinja, lek Alunbrig može da izazove smanjenje plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3). Klinički značaj ovih nalaza za ljudsku plodnost nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Alunbrig ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, treba biti oprezan prilikom upravljanju vozilima i rukovanja mašinama zbog mogućnost pojave poremećaja vida, vrtoglavice ili umora kod pacijenata, koji mogu da se jave u periodu primene leka Alunbrig.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije ($\geq 25\%$) prijavljene kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig u preporučenom režimu doziranja, bile su povećane vrednosti AST, povećane vrednosti CPK, hiperglikemija, povećane vrednosti lipaza, hiperinsulinemija, dijareja, povećane vrednosti ALT, povećanja vrednosti amilaza, anemija, mučnina, umor, hipofosfatemija, smanjen broj limfocita, kašalj, povećane vrednosti alkalne fosfataze, osip, povišene vrednosti APTT, mijalgija, glavobolja, hipertenzija, smanjen broj belih krvnih ćelija, dispneja, povraćanje.

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije ($\geq 2\%$) prijavljene kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig u preporučenom režimu doziranja, osim događaja vezanih za progresiju neoplazme, bile su pneumonija, pneumonitis, dispneja i pireksija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci opisani u nastavku odražavaju izlaganje leku Alunbrig u preporučenom režimu doziranja primenjenim u tri klinička ispitivanja: ispitivanju faze 3 (ALTA 1L) kod pacijenata sa uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno lečeni inhibitorom ALK (N = 136), ispitivanju faze 2 (ALTA) kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig sa ALK pozitivnim NSCLC-om koji je prethodno progredirao na krizotinib (N = 110) i ispitivanju faze 1/2 povećanja/proširenja doze kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetima (N = 28). U tim ispitivanjima medijana trajanja izloženosti pacijenata leku Alunbrig u preporučenom režimu doziranja, bila je 21,8 meseci.

Prijavljene neželjene reakcije prikazane su u Tabeli 3 i navedene prema klasi sistema organa, preporučenim izrazima i učestalosti. Kategorije učestalosti su veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti neželjenih reakcija su prikazane prema redosledu učestalosti.

Tabela 3: Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata lečenih lekom Alunbrig (prema Zajedničkim terminološkim kriterijumima za neželjene reakcije (engl. *Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), verzija 4.03) u režimu doziranja od 180mg (N = 274)

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjene reakcije [†] svih stepena	Neželjene reakcije 3. ili 4. stepena
Infekcije i infestacije	Veoma često	Pneumonija ^{a,b} Infekcija gornjeg respiratornog trakta	
	Često		Pneumonija ^a
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Anemija Smanjenje broja limfocita Povećanje vrednosti APTT Smanjenje broja belih krvnih ćelija Smanjenje broja neutrofila	Smanjenje broja limfocita
	Često	Smanjen broj trombocita	Povećanje vrednosti APTT Anemija

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjene reakcije [†] svih stepena	Neželjene reakcije 3. ili 4. stepena
	Povremeno		Smanjenje broja neutrofila
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Hiperglikemija Hiperinsulinemija ^c Hipofosfatemija Hipomagnezemija Hiperkalcemija Hiponatremija Hipokalemija Smanjenje apetita	
	Često		Hipofosfatemija Hiperglikemija Hiponatremija Hipokalemija Smanjenje apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često	Insomnija	
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja ^d Periferna neuropatija ^e Vrtoglavica	
	Često	Poremećaj pamćenja Disgeuzija	Glavobolja ^d Periferna neuropatija ^e
	Povremeno		Vrtoglavica
Poremećaji oka	Veoma često	Poremećaj vida ^f	
	Često		Poremećaj vida ^f
Kardiološki poremećaji	Često	Bradikardija ^g Produženje QT intervala na elektrokardiogramu Tahikardija ^h Palpitacije	Produženje QT intervala na elektrokardiogramu
	Povremeno		Bradikardija ^g
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Hipertenzija ⁱ	Hipertenzija ⁱ
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Kašalj Dispneja ^j	
	Često	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Dispneja ^j
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Povećane vrednosti lipaza Dijareja Povećane vrednosti amilaza Mučnina Povraćanje Bol u abdomenu ^l Konstipacija Stomatitis ^m	Povećane vrednosti lipaza
	Često	Suva usta Dispepsija Flatulencija	Povećane vrednosti amilaza Mučnina Abdominalni bol ^l Dijareja

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjene reakcije [†] svih stepena	Neželjene reakcije 3. ili 4. stepena
	Povremeno	Pankreatitis	Povraćanje Stomatitis ^m Dispepsija Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povećane vrednosti AST Povećane vrednosti ALT Povećane vrednosti alkalne fosfataza	
	Često	Povećane vrednosti laktat dehidrogenaza u krvi Hiperbilirubinemija	Povećane vrednosti ALT Povećane vrednosti AST Povećane vrednosti alkalna fosfataza
	Povremeno		Hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip ⁿ Pruritus ^o	
	Često	Suva koža Reakcija fotosenzitivnosti	Osip ⁿ Reakcija fotosenzitivnosti
	Povremeno		Suva koža Pruritus ^o
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Povećane vrednosti CPK u krvi Mijalgija ^p Artralgijska	Povećane vrednosti CPK u krvi
	Često	Mišićno-koštani bol u grudima Bol u ekstremitetima Mišićno-koštana ukočenost	
	Povremeno		Bol u ekstremitetima Mišićno koštana bol u grudima Mijalgija ^p
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma često	Povećane vrednosti kreatinina u krvi	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Umor ^d Edem ^f Pireksija	
	Često	Nekardiološki bol u grudima Nelagodnost u grudima Bol	Umor ^d
	Povremeno		Pireksija Edem ^f Nekardiološki bol u grudima
Ispitivanja	Često	Povećan nivo holesterola u krvi ^s Gubitak telesne mase	
	Povremeno		Gubitak telesne mase

[†] Učestalosti za pojmove ND povezanih sa biohemijskim i hematološkim promenama u laboratorijskim nalazima određene su na osnovu učestalosti abnormalnih promena laboratorijskih vrednosti u odnosu na početne vrednosti

^a Uključuje atipičnu pneumoniju, pneumoniju, aspiracijsku pneumoniju, kriptokoknu pneumoniju, infekcije donjeg respiratornog trakta, virusne infekcije donjeg respiratornog trakta, infekciju pluća

^b Uključuje događaje 5. petog stepena

^c Stepen nije primenjiv

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

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjene reakcije [†] svih stepena	Neželjene reakcije 3. ili 4. stepena
		^c Uključuje paresteziju, perifernu senzornu neuropatiju, disesteziju, hiperesteziju, hipoesteziju, neuralgiju, perifernu neuropatiju, neurotoksičnost, perifernu motornu neuropatiju, polineuropatiju, osećaj pečenja, postherpesnu neuralgiju ^d Uključuje izmenjenu percepciju dubine vida, kataraktu, stečeno neprepoznavanje boja, diplopiju, glaukom, povišen intraokularni pritisak, makularni edem, fotofobiju, fotopsiju, edem retine, zamagljen vid, smanjenu oštrinu vida, defekt vidnog polja, oštećenje vida, odvajanje staklastog tela, leteće mutnine u vidnom polju, <i>amaurosis fugax</i> ^e Uključuje bradikardiju, sinusnu bradikardiju ^h Uključuje sinusnu tahikardiju, tahikardiju, atrijalnu tahikardiju, povećanu srčanu frekvenciju ⁱ Uključuje povišen krvni pritisak, dijastolnu hipertenziju, hipertenziju, sistolnu hipertenziju ^j Uključuje dispneju, dispneju pri naporu ^k Uključuje intersticijsku bolest plućna, pneumonitis ^l Uključuje nelagodu u abdomenu, distenziju abdomena, bol u abdomenu, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena, nelagodu u epigastrijumu ^m Uključuje aftozni stomatitis, stomatitis, aftozni ulkus, ulceracije u usnoj duplji, mukozne lezije usne duplje 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, generalizovani eritem, folikularni osip, urtikariju, erupciju leka, toksičnu erupciju kože ^o Uključuje pruritus, alergijski pruritus, generalizovani pruritus, genitalni pruritus, vulvovaginalni pruritus ^p Uključuje mišićno-koštanu bol, mialgiju, spazam mišića, zategnutost mišića, trzanje mišića, mišićno-koštanu nelagodu ^q Uključuje asteniju, umor ^r Uključuje edem očnog kapka, edem lica, periferni edem, periorbitalni edem, oticanje lica, generalizovani edem, periferno oticanje angioedem, oticanje usana, periorbitalno oticanje, oticanje kože, oticanje kapaka ^s Uključuje povišen holesterol u krvi, hiperholesterolemiju	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na plućima

U ispitivanju ALTA 1L 2,9% pacijenata imalo jeILD/pneumonitis bilo kog stepena na početku lečenja (u roku od 8 dana), a 2,2% pacijenata imalo jeILD/pneumonitis 3. – 4. stepena. Nije bilo smrtnih slučajevaILD-a/pneumonitisa. Uz to, 3,7% pacijenata imalo je pneumonitis kasnije u lečenju.

U ispitivanju ALTA, 6,4% pacijenata imalo je na početku lečenja neželjene reakcije na plućima bilo kog stepena, uključujući IBP/pneumonitis, zapaljenje pluća i dispneju (u roku od 9 dana, medijana vremena do pojave: 2 dana); 2,7% pacijenata imalo je neželjene reakcije na plućima 3-4. stepena, a 1 pacijent (0,5%) imao je zapaljenje pluća sa smrtnim ishodom. Zbog neželjenih reakcija na plućima 1-2. stepena, lečenje lekom Alunbrig je ili prekinuto i zatim nastavljeno ili je doza smanjena. Neželjene reakcije na plućima na početku lečenja takođe su se javile u ispitivanju povećanja doze kod pacijenata (N = 137) (Ispitivanje 101), uključujući tri slučaja sa smrtnim ishodom (hipoksija, akutni respiratorni distress sindrom i zapaljenje pluća). Pored toga, 2,3% pacijenata u ispitivanju ALTA imalo je pneumonitis kasnije tokom lečenja, dok su 2 pacijenta imala pneumonitis 3. stepena (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Starije osobe

Neželjeno dejstvo na plućima na početku lečenja prijavljeno je kod 10,1% pacijenata \geq 65 godina, u poređenju sa 3,1% pacijenata < 65 godina.

Hipertenzija

Hipertenzija je prijavljena kod 30% pacijenata lečenih lekom Alunbrig u režimu doziranja od 180 mg, od kojih je 11% imalo hipertenziju 3. stepena. Doza je zbog hipertenzije smanjena kod 1,5% pacijenata na režimu doziranja od 180 mg. Srednja vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska se kod svih pacijenata povećala tokom vremena (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Bradikardija

Bradikardija je prijavljena kod 8,4% pacijenata lečenih lekom Alunbrig sa režimom doziranja 180 mg.

Kod 8,4% pacijenata sa režimom doziranja 180 mg prijavljena je srčana frekvencija niža od 50 otkucaja u minuti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Poremećaj vida

Neželjene reakcije poremećaja vida prijavljene su kod 14% pacijenata lečenih lekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Među njima su prijavljene tri neželjene reakcije 3. stepena (1,1%) uključujući makularni edem i kataraktu.

Doza je zbog poremećaja vida smanjena kod dva pacijenta (0,7%) na režimu doziranja od 180 mg (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Periferna neuropatija

Neželjenu reakciju periferne neuropatije prijavilo je 20% pacijenata lečenih lekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Kod trideset i tri posto pacijenata povukle su se sve neželjene reakcije periferne neuropatije. Medijana trajanja periferne neuropatije bila je 6,6 meseci, uz maksimalno trajanje od 28,9 meseci.

Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK)

U ispitivanjima ALTA 1L i ALTA, povećanje vrednosti CPK prijavljeno je kod 64% pacijenata lečenih lekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Incidencija povećane vrednosti CPK 3.-4. stepena bila je 18%. Medijana vremena do pojave povećanja vrednosti CPK bila je 28 dana.

Doza je zbog povećanja vrednosti CPK smanjena kod 10% pacijenata na režimu doziranja od 180 mg (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Povećane vrednosti enzima pankreasa

Povećanje vrednosti amilaze i lipaze prijavljene su kod 47% odnosno 54% pacijenata lečenih lekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Incidencija povećanja nivoa 3. i 4. stepena bila je 7,7% za amilazu i 15% za lipazu. Medijana vremena za pojavu povećane vrednosti amilaze i lipaze bila je 17 dana, odnosno 29 dana.

Doza je zbog povećanja vrednosti lipaze i amilaze smanjena kod 4,7%, odnosno 2,9% pacijenata na režimu doziranja od 180 mg (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Povećane vrednosti enzima jetre

Prijavljeno je povećanje vrednosti ALT i AST kod 49% odnosno 68% pacijenata lečenih lekom Alunbrig u režimu doziranja 180 mg. Incidencije povećanja nivoa 3. i 4. stepena, bile su 4,7% za vrednosti ALT, odnosno 3,6 % za vrednosti AST.

Doza je zbog porasta ALT-a i AST-a smanjena kod 0,7% i 1,1% pacijenata u režimu doziranja od 180 mg (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Hiperglikemija

Šestdeset i jedan posto pacijenata imalo je hiperglikemiju. Kod 6,6% pacijenata javila se hiperglikemija 3. stepena.

Ni kod jednog pacijenata doza nije smanjena zbog hiperglikemije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za predoziranje lekom Alunbrig. U slučaju predoziranja, pacijenata je potrebno pažljivo nadzirati zbog neželjenih reakcija (videti odeljak 4.8) i pružiti mu odgovarajuću negu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01XE43

Mehanizam dejstva

Brigatinib je inhibitor tirozin kinaze koji deluje na enzim ALK (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK), c-ros onkogen 1(ROS1) i receptor insulinu 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 nishodne kaskade.

Brigatinib je inhibirao *in vitro* proliferaciju ćelijskih linija koje ekspimiraju fuzijske proteine EML4-ALK i NPM-ALK i pokazao dozno zavisnu inhibiciju rasta EML4-ALK-pozitivnog NSCLC ksenografta kod miševa. Brigatinib je inhibirao, *in vitro* i *in vivo*, vijabilnost ćelija koje ekspimiraju mutirane oblike EML4-ALK povezane sa rezistencijom na inhibitore ALK, uključujući G1202R i L1196M.

Elektrofiziologija srca

U Ispitivanju 101, potencijal leka Alunbrig za produženje QT intervala procenjen je kod 123 pacijenta sa uznapredovalim malignim bolestima nakon primene doza brigatiniba od 30 mg do 240 mg jedanput dnevno. Maksimalna prosečna promena QTcF (QT korigovan metodom Fridericia) u odnosu na početnu vrednost bila je manja od 10 msek. Analiza QT intervala u odnosu na izloženost nije ukazala na produženje QTc intervala zavisnog o koncentraciji.

Klinička efikasnost i bezbednost primene

ALTA 1L

Bezbednost i efikasnost leka Alunbrig procenjena je u randomizovanom (1:1), otvorenom, multicentričnom ispitivanju (ALTA 1L) kod 275 odraslih pacijenata sa uznapredovalim ALK pozitivnim NSCLC-om koji nisu prethodno primili terapiju usmerenu na ALK. Uključujući kriterijumi dozvolili su uključjenje pacijenata sa dokumentovanim preuređenjem (*rearrangement*) gena za ALK na osnovu testiranja prema lokalnom standardu zaštite i ECOG funkcionalnog statusa 0-2. Pacijenti su mogli prethodno biti lečeni jednim režimom hemioterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Neurološki stabilni pacijenti sa lečenim ili nelečenim metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS), uključujući leptomeningealne metastaze, mogli su učestvovati u ispitivanju. Pacijenti sa anamnezom intersticijske plućne bolesti, pneumonitisa povezanog sa lekom ili pneumonitisa zbog zračenja bili su isključeni.

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

Glavna mera ishoda bila je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema Kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST v1.1) prema proceni Slepo nezavisne Komisije za ocenu (engl. *Blinded Independent Review Committee*, BIRC). Dodatne mere ishoda prema proceni BIRC-a uključuju potvrđenu stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR),

trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), vreme do postizanja odgovora, stopu kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR), intrakranijalni ORR, intrakranijalni PFS i intrakranijalni DOR. Ishodi koje je procenio ispitivač uključuju PFS i ukupno preživljavanje.

Početne demografske karakteristike kao i karakteristike bolesti u ispitivanju ALTA 1L bile su medijana starosti od 59 godina (raspon od 27 do 89; 32% starosti od 65 i više), 59% belaca i 39% Azijata, 55% žena, 39% ECOG PS 0 i 56% ECOG PS 1, 58% onih ispitanika koji nikada nisu pušili, 93% 4. stadijum bolesti, 96% histološki adenokarcinom, 30% metastaze u CNS-u na početku lečenja, 14% prethodna radioterapija mozga i 27% prethodna hemioterapija. Najčešća mesta ekstratorakalnih metastaza uključuju mozak (30% pacijenata), kosti (31% pacijenata) i jetru (20% pacijenata). Medijana relativnog intenziteta doze bila je 97% za Alunbrig i 99% za krizotinib.

U primarnoj analizi sprovedenoj nakon medijane trajanja praćenja od 11 meseci u grupi koja je dobijala Alunbrig, u ispitivanju ALTA 1L postignuta je primarna mera ishoda, odnosno statistički značajno poboljšanje PFS-a prema oceni BIRC-a. Analiza efikasnosti definisana u planu ispitivanja koja je sprovedena sa medijanom trajanja praćenja od 24,9 meseci u grupi koja je dobijala Alunbrig činila je osnovu za rezultate iz ovog ispitivanja (tabela 4 i slika 1).

Tabela 4: Rezultati efikasnosti u ispitivanju ALTA 1L (ITT populacija)

Parametri efikasnosti	Alunbrig N = 137	Krizotinib N = 138
Medijana trajanja praćenja (meseci)	24,9 (raspon: 0 – 34,1)	15.2 (raspon: 0,1 – 36)
Primarni parametri efikasnosti		
PFS (BIRC)		
Broj pacijenata koji su doživeli događaje, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Progresivna bolest, n (%)	56 (40,9%) ^a	82 (59,4%) ^b
Smrt, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Medijana (u mesecima) (95% CI)	24 (18,5; NP)	11 (9,2; 12,9)
Odnos rizika (95% CI)	0,49 (0,35, 0,68)	
P-vrednost testa log-rang ^c	< 0,0001	
Sekundarni parametri efikasnosti		
Potvrđena stopa objektivnog odgovora (BIRC)		
Ispitanici, n (%) (95% CI)	101 (73,7%) (65,5; 80,9)	85 (61,6%) (52,9; 69,7)
p-vrednost ^{c, d}	0,0342	
Potpun odgovor, %	14,6%	8,7%
Delimični odgovor, %	59,1%	52,9%
Trajanje potvrđenog odgovora (BIRC)		
Medijana (meseci) (95% CI)	NP (19,4; NP)	13,8 (9,3; 20,8)
Ukupno preživljavanje		
Broj događaja, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Medijana (u mesecima) (95% CI)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Odnos rizika (95% CI)	0,92 (0,57; 1,47)	
P-vrednost testa log-rang ^d	0,7710	

BIRC = Slepno nezavisna Komisija za procenu; NP = Ne može se proceniti; CI = Interval pouzdanosti

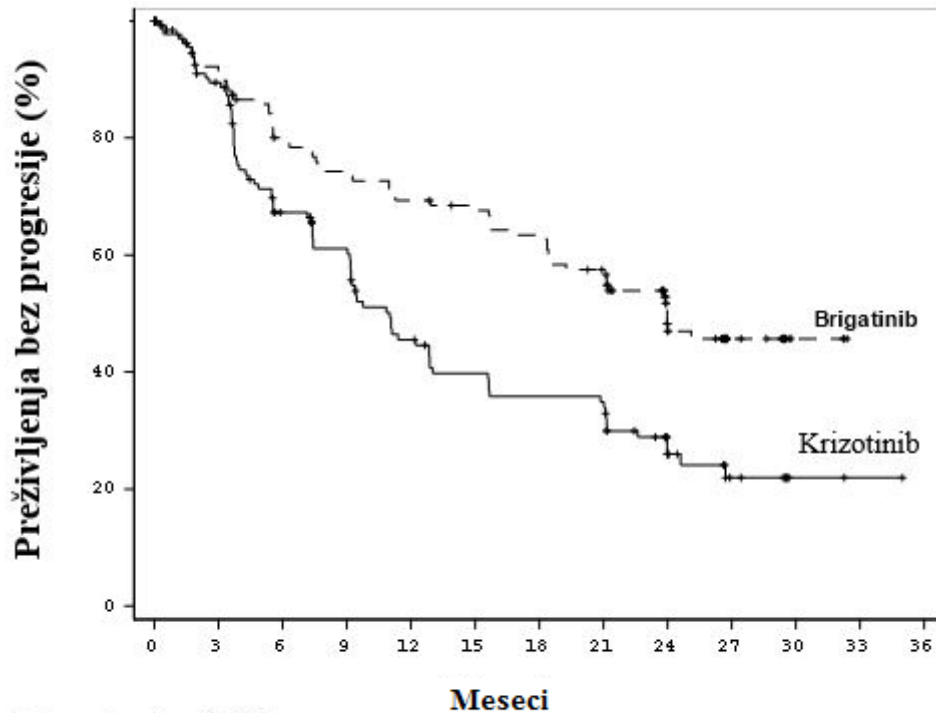
^a uključuje 2 pacijenta sa palijativnom radioterapijom mozga

^b uključuje 8 pacijenata sa palijativnom radioterapijom mozga

^c Stratifikovano na osnovu prisutnosti metastaza i CNS na početku lečenja i prethodne hemioterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest za test log-rang i Cochran-Mantel-Haenszel

^d za test Cochran-Mantel-Haenszel

Slika 1: Kaplan-Meierova kriva preživljanja bez progresije bolesi prema BIRC-u u ispitivanju ALTA 1L



	Broj pacijenata pod rizikom												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3		
Krizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1	

BIRC-ova procena intrakranijalne efikasnosti prema kriterijima RECIST v1.1 kod pacijenata sa bilo kakvim metastazama na mozgu i pacijenata sa merljivim metastazama na mozgu (≥ 10 mm u najdužem prečniku) na početku lečenja sažeta je u tabeli 5.

Tabela 5: BIRC-ova procena intrakranijalne efikasnosti kod pacijenata u ispitivanju ALTA 1L

Parametri efikasnosti	Pacijenti sa merljivim metastazama na mozgu na početku lečenja	
	Alunbrig N = 18	Krizotinib N = 23
Potvrđena intrakranijalna stopa objektivnog odgovora		
Ispitanici, n (%) (95% CI)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
p-vrednost ^{a, b}	0,0014	
Potpuni odgovor %	27,8%	0
Delimični odgovor %	50%	26,1%
Trajanje potvrđenog intrakranijalnog odgovora^c		
Medijana (meseci) (95% CI)	NP (5,7; NP)	9,2 (3,9; 9,2)
	Pacijenti sa bilo kakvim metastazama na mozgu na početku lečenja	
	Alunbrig N = 47	Krizotinib N = 49
Potvrđena intrakranijalna stopa objektivnog odgovora		
Ispitanici, n (%) (95% CI)	31 (66 %) (50,7; 79,1)	8 (16,3 %) (7,32; 29,7)
p-vrednost ^{a, b}	< 0,0001	
Potpuni odgovor (%)	44,7%	4,1%
Delimični odgovor (%)	21,3%	12,2%
Trajanje potvrđenog intrakranijalnog odgovora^c		
Medijana (meseci) (95% CI)	24 (16,9; NP)	9,2 (3,9; NP)
Intrakranijalna PFS^d		
Broj pacijenata koji su doživeli događaje, n (%)	21 (44,7%)	32 (65,3%)
Progresivna bolest, n (%)	21 (44,7%) ^e	29 (59,2%) ^f
Smrt, n (%)	0	3 (6,1%)
Medijana (u mesecima) (95% CI)	24 (13; NP)	5,6 (3,7; 7,5)
Odnos hazarda (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	
p-vrednost testa log-rang	< 0,0001	

CI = Interval pouzdanosti; NP = Ne može se proceniti

^a Stratifikovano na osnovu postojanja prethodne hemioterapije za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest za test log-rang i Cochran-Mantel-Haenszel

^b za test Cochran-Mantel-Haenszel

^c mereno od datuma prvog potvrđenog intrakranijalnog odgovora do datuma progresije intrakranijalne bolesti (nove intrakranijalne lezije, rast u promeru intrakranijalne ciljane lezije $\geq 20\%$ od najniže vrednosti ili jednoznačno utvrđena progresija intrakranijalnih ne-ciljnih lezija) ili smrtni ishod ili cenzura

^d mereno od datuma randomizacije do datuma progresije intrakranijalne bolesti (nove intrakranijalne lezije, rast u prečniku intrakranijalne ciljane lezije $\geq 20\%$ od najniže vrednosti ili jednoznačno utvrđena progresija intrakranijalne ne-ciljnih lezija) ili smrtni ishod ili cenzura.

^e uključuje 1 pacijenta sa palijativnom radioterapijom mozga

^f uključuje 2 pacijenta sa palijativnom radioterapijom mozga

ALTA

Bezbednost i efikasnost leka Alunbrig procenjena je u randomizovanom (1:1), otvorenom, multicentričnom ispitivanju (ALTA) kod 222 odrasla pacijenta sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim ALK-pozitivnim NSCLC-om koji je progredirao uz krizotinib. Kriterijumi za uključivanje dozvolili su uključivanje pacijenata sa dokumentovanim mutacijama preslaganja ALK na osnovu validiranog testa, ECOG funkcionalnog statusa 0-2, i prethodno lečenih hemioterapijom. Dodatno, su uključeni pacijenti sa metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS), pod uslovom da su bili neurološki stabilni i nije bilo potrebno povećanje doze kortikosteroida. Pacijenti sa anamnezom intersticijalne bolesti pluća ili pneumonitisa povezanog sa lekom su bili isključeni.

Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 kako bi primali lek 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). Medijana trajanja praćenja bila je 22,9 meseci. Randomizacija je stratifikovana po metastazama na mozgu (prisutne, odsutne) i najboljem prethodnom odgovoru na lečenje krizotinibom (kompletan ili delimičan odgovor, bilo koji drugi odgovor/nepoznato).

Glavna mera ishoda bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema Kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST v1.1) prema proceni ispitivača. Dodatne mere ishoda uključivale su potvrđenu ORR prema oceni Nezavisne ocenjivačke komisije (engl. *Independent Review Committee*, IRC); vreme do odgovora; preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progesion free survival*, PFS); trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR); ukupno preživljavanje; i intrakranijalni ORR i intrakranijalni DOR, prema proceni IRC-a.

Početne demografske karakteristike kao i karakteristike bolesti u ispitivanju ALTA bile su medijana starosti od 54 godine (raspon od 18 do 82; 23% starosti od 65 i više), 67% belaca i 31% Azijata, 57% žena, 36% ECOG PS 0 i 57% ECOG PS 1, 7% ECOG PS2, 60% onih ispitanika koji nikada nisu pušili, 35% bivših pušača, 5% trenutnih pušača, 98% 4. stadijum, 97% adenokarcinom i 74% prethodna hemioterapija. Najčešća mesta ekstratorakalnih metastaza uključuju 69% mozak (od kojih je 62% prethodno bilo podvgnuto radioterapiji mozga), 39% kosti i 26% jetru.

Rezultati efikasnosti iz analize ispitivanja vrednosti ALTA sažeto su prikazani u Tabeli 6, a Kaplan - Meierova kriva za PFS prema proceni ispitivača prikazana je na Slici 2.

Tabela 6: Rezultati efikasnosti u ispitivanju ALTA (ITT populacija)

Parametar efikasnosti	Procena ispitivača		IRC procena	
	90 mg režim* N = 112	180 mg režim† N = 110	90 mg režim* N = 112	180 mg režim† N = 110
Stopa objektivnog odgovora				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Vreme do odgovora				
Medijana (meseci)	1,8	1,9	1,8	1,9
Trajanje odgovora				
Medijana (meseci)	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)
Preživljavanje bez progresije				
Medijana (meseci)	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 preživljavanje				
Medijana (meseci)	29,5	34,1	Nije primenljivo	Nije primenljivo
95% CI	(18,2, NP)	(27,7, NP)	Nije primenljivo	Nije primenljivo
12-mesečna verovatnoća preživljavanja (%)	70,3%	80,1%	Nije primenljivo	Nije primenljivo

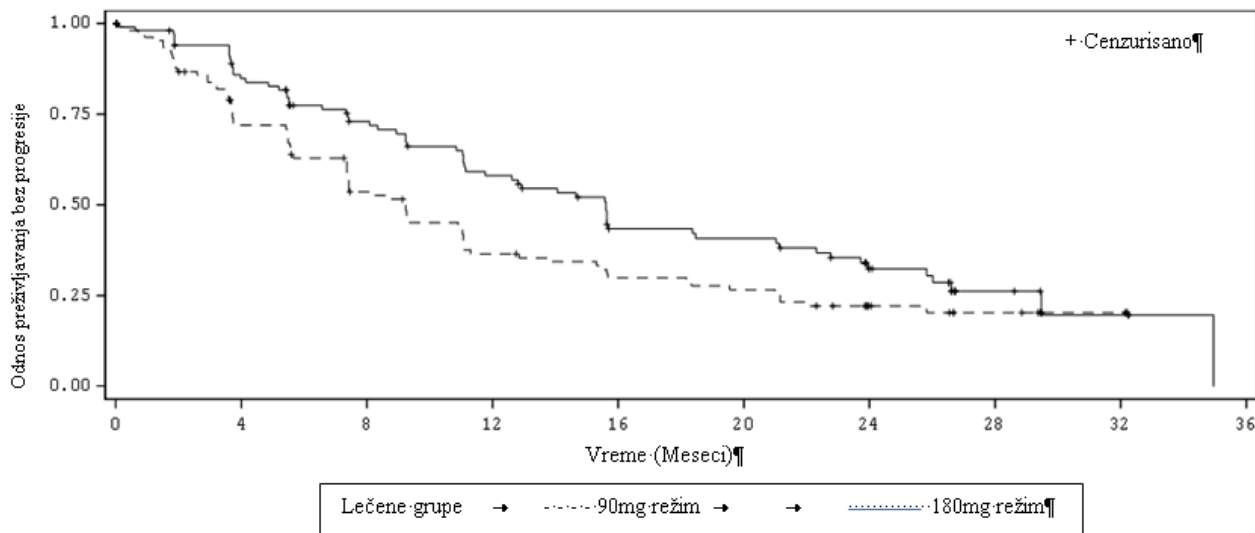
CI = Interval pouzdanosti; NP = Ne može se proceniti;

*režim 90 mg jedanput dnevno

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

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

Slika 2: Preživljavanje bez progresije prema proceni ispitivača: ITT populacija po lečenoj grupi (ALTA)



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

Napomena: Preživljenje bez progresije bolesti definisano je kao vreme od početka lečenja do datuma u kojem je prvi put dokazana progresija bolesti ili je došlo do fatalnog ishoda, šta god nastupi ranije.

*režim 90 mg jedanput dnevno

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

Procene IRC-a za intrakranijalni ORR i trajanje intrakranijalnog odgovora kod pacijenata u ispitivanju ALTA, sa merljivim metastazama na mozgu (≥ 10 mm na dužem dijametru) na početku lečenja sažeto su prikazane u Tabeli 7.

Tabela 7: Intrakranijalna efikasnost kod pacijenata sa merljivim metastazama na početku lečenja u ispitivanju ALTA

IRC-procenjeni parametar efikasnosti	Pacijenti sa merljivim metastazama na mozgu na početku lečenja	
	90 mg režim* (N = 26)	180 mg režim† (N = 18)
Intrakranijalna stopa objektivnog odgovora		
(%)	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
Stopa kontrole intrakranijalne bolesti		
(%)	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
Trajanje intrakranijalnog odgovora‡		
Medijana (meseci)	9.4	16.6
95% CI	(3,7, 24, 9)	(3,7, NP)

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

*režim 90 mg jedanput dnevno

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

‡Događaji uključuju progresiju intrakranijalne bolesti (nove lezije, rast promera intrakranijalne ciljane lezije ≥ 20 % od najniže vrednosti, ili jednoznačno utvrđenu progresiju intrakranijalnih ne-ciljnih lezija) ili smrtni ishod.

Kod pacijenata sa bilo kakvim metastazama na početku lečenja stopa kontrole intrakranijalne bolesti bila je 77,8% (95% CI 67,2 -86,3) u grupi lečenoj sa 90 mg (N=81) i 85,1% (95% CI 75 -92,3) u grupi sa 180 mg (N=74).

Ispitivanje 101

U posebnom ispitivanju određivanja doze, 25 pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC-om sa progresijom na krizotinibu, primalo je 180 mg leka Alunbrig jedanput dnevno uz uvodni režim 7-dnevnog uzimanja 90 mg jedanput dnevno. Među njima, 19 pacijenata imalo je potvrđenu stopu objektivnog odgovora prema proceni ispitivača (76%; 95% CI: 55,91) a medijana trajanja odgovora među tih 19 ispitanika sa odgovorom prema KM proceni bila je 26,1 mesec (95% CI: 7,9, 26,1). KM medijana PFS-a bila je 16,3 meseca (95% CI: 9,2; NP), a 12 -mesečna verovatnoća ukupnog preživljenja bila je 84,0% (95% CI: 62,8; 93,7).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Alunbrig u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje karcinoma pluća (mikrocelularni i nemikrocelularni) (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijske populacije).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

U ispitivanju 101, nakon oralne primene jedne doze brigatiniba (30-240 mg) kod pacijenata, medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) bio je 1-4 sati od primene. Nakon jednokratne doze i u stanju ravnoteže, sistemska izloženost bila je proporcionalna dozi u rasponu od 60-240 mg jedanput dnevno. Umerena akumulacija leka zabeležena je nakon ponovne primene (akumulacioni odnos geometrijskih sredina: 1,9 do 2,4). Geometrijska sredina C_{max} brigatiniba u stanju ravnoteže u dozama od 90 mg i 180 mg jedanput dnevno bila je 552, odnosno 1452 nanograma/mL, a pripadajuća vrednost $PIK_{0-\infty}$ bila je 8165, odnosno 20276 h-nanograma/mL. Brigatinib je supstrat transportnih proteina P-gp i BCRP.

Kod zdravih ispitanika, obrok sa velikim udelom masti, u poređenju sa primenom natašte, umanjio je C_{max} brigatiniba za 13% bez uticaja na vrednost PIK. Brigatinib se može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Brigatinib se umereno vezivao (91%) za proteine u ljudskoj plazmi, a vezivanje nije zavisilo od koncentracije. Odnos koncentracije u krvi i plazmi iznosi 0,69. Kod pacijenata kojima je davano 180 mg brigatiniba jedanput dnevno, geometrijska sredina prividnog volumena distribucije (Vz/F) brigatiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 307 L, ukazujući na umerenu distribuciju u tkiva.

Biotransformacija

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

Nakon oralne primene jednokratne doze od 180 mg [^{14}C]brigatiniba zdravim ispitanicima, N-demetilacija i konjugacija sa cisteinom bile su dva glavna puta metaboličkog klirensa. Putem urina i fecesa zajedno, izlučeno je 48%, 27% i 9,1% radioaktivne doze u obliku nepromenjenog brigatiniba, N-desmetilbrigatiniba (AP26123), odnosno konjugata brigatiniba sa cisteinom. Nepromenjeni brigatinib bio je glavni cirkulišući radioaktivni sastojak (92%) zajedno sa AP26123 (3,5%), primarnim metabolitom takođe zapaženim *in vitro*. Kod pacijenata u stanju ravnoteže, vrednost PIK AP26123 u plazmi iznosio je < 10% izloženosti brigatinibu. U *in vitro* testovima kinaze i kulture ćelija, metabolit AP26123 inhibirao je ALK uz približno trostruko nižu potentnost nego brigatinib.

Eliminacija

Kod pacijenata kojima je davano 180 mg brigatiniba jedanput dnevno, geometrijska sredina prividnog oralnog klirensa (CL/F) brigatiniba u stanju ravnoteže iznosila je 8,9 L/h, a medijana poluvremena eliminacije iz plazme iznosila je 24 sati.

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika brigatiniba bila je praćena kod zdravih ispitanika sa normalnom funkcijom jetre (N=9) i pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A, N=6), umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum B, N=6) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C, N=6). Farmakokinetika brigatiniba slična je između zdravih ispitanika sa normalnom funkcijom jetre, i pacijenata sa blagim (*Child-Pugh* stadijum A) ili umerenim (*Child-Pugh* stadijum B) oštećenjem funkcije jetre. Vrednost PIK_{0-1NF} za nevezani lek je bila 37% veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu rezultata populacione farmakokinetičke analize, farmakokinetika brigatiniba slična je kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR \geq 30 mL/min). U farmakokinetičkom ispitivanju, vrednost PIK_{0-1NF} za nevezani lek bila je 94% veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 mL/min, N=6) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega (eGFR \geq 90 mL/min, N=8) (videti odeljak 4.2).

Rasa i pol

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da rasa i pol nisu imali uticaja na farmakokinetiku brigatiniba.

Starosna dob, telesna masa i koncentracije albumina

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da telesna masa, starosna dob i koncentracija albumina nisu imali klinički značajan uticaj na farmakokinetiku brigatiniba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja bezbednosne farmakologije brigatiniba identifikovala su mogućnost za uticaj na pluća (promenjena brzina disanja, 1-2 puta C_{max} kod ljudi), uticaj na kardiovaskularni sistem (promena srčane frekvencije i krvnog pritiska; 0,5 puta C_{max} kod ljudi) i uticaj na bubrege (smanjena funkcija bubrega; 1-2,5 puta C_{max} kod ljudi), ali nisu ukazala na bilo kakav potencijal za produženje QT intervala niti uticaj na neurološku funkciju.

Neželjene reakcije primećene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim izloženostima sa mogućom povezanosti sa kliničkom upotrebom bile su sledeće: gastrointestinalni sistem, koštana srž, oči, testisi, jetra, bubrezi, kost i srce. Ovi uticaji uopšteno su bili reverzibilni za vreme oporavka bez primene doze; ipak, uticaj na oči i testise bili su značajni izuzeci zbog nedostatka oporavka.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, primećene su promene na plućima (penasti alveolarni makrofagi) kod majmuna pri izloženosti \geq 0,2 puta vrednost PIK kod ljudi; međutim, one su bile minimalne i

slične onima prijavljenim kao osnovni nalaz kod nelečenih majmuna pa nema kliničkih dokaza o respiratornom distresu kod ovih majmuna.

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti sa brigatinibom.

Brigatinib nije bio mutagen *in vitro* u bakterijskom testu reverzne mutacije (Ames) ili testovima hromozomskih aberacija u ćelijama sisara, ali je blago povećao broj mikronukleusa u mikronukleusnom testu koštane srži pacova. Mehanizam indukcije mikronukleusa bio je abnormalna segregacija hromozoma (aneugenost), a ne klastogeni uticaj na hromozome. Ovaj je uticaj zabeležen na približno pet puta većoj izloženosti od one kod ljudi pri dnevnoj dozi od 180 mg jedanput dnevno.

Brigatinib može smanjiti plodnost mužjaka. U ispitivanju ponovljenih doza na životinjama, zabeležena je testikularna toksičnost. Kod pacova, nalazi su uključivali manju težinu testisa, semenih kesica i prostate, kao i degeneraciju kanala testisa; ti efekti nisu bili reverzibilni tokom vremena oporavka. Kod majmuna, nalazi su uključivali smanjenu veličinu testisa zajedno sa mikroskopskim dokazom postojanja hipospermatogeneze; ti su efekti bili reverzibilni tokom vremena oporavka. Ukupno, ti efekti na reproduktivne organe mužjaka pacova i majmuna javljali su se pri izloženostima $\geq 0,2$ - puta od vrednosti PIK zabeležene kod pacijenata na dozi od 180 mg jedanput dnevno. U opštim toksikološkim ispitivanjima nisu primećena očigledna neželjena dejstva na reproduktivne organe ženki pacova i majmuna.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja, u kojem su na skotnim ženkama pacova primenjivane dnevne doze brigatiniba za vreme organogeneze, zabeležene su anomalije skeleta povezane sa dozom, pri dozama približno 0,7 puta manjim od ljudske izloženosti na osnovu vrednosti PIK pri dnevnoj dozi od 180 mg jedanput dnevno. Nalazi su uključivali smrtnost embriona, smanjen rast fetusa i promene skeleta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni;

Magnezijum-stearat.

Film (obloga) Opadry II White

Polietilenglikol;

Talk;

Polivinil alkohol;

Titan – dioksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Alunbrig 30 mg film tablete

3 godine

Alunbrig 90 mg film tablete

2 godine

Alunbrig 180mg film tablete
2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Alunbrig 30 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister, termoformabilni od polihlorotrifluoroetilena (PCTFE) sa termoprijanjajućom višeslojnom pokrovnom folijom sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta), odnosno 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Alunbrig 90 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister, termoformabilni od polihlorotrifluoroetilena (PCTFE) sa termoprijanjajućom višeslojnom pokrovnom folijom sa 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Alunbrig 180 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister, termoformabilni od polihlorotrifluoroetilena (PCTFE) sa termoprijanjajućom višeslojnom pokrovnom folijom sa 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO KONSTANZ, NEMAČKA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Milutina Milankovića 11a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Alunbrig, film tablete, 56 x (30 mg): 515-01-00111-19-004

Alunbrig, film tablete, 28 x (30mg): 515-01-04941-19-001

Alunbrig, film tablete, 28 x (90 mg): 515-01-00113-19-003

Alunbrig, film tablete, 28 x (180mg): 515-01-05002-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: Alunbrig, film tablete, 56 x (30 mg): 17.10.2019.

Datum prve dozvole: Alunbrig, film tablete, 28 x (30 mg): 05.02.2020.

Datum prve dozvole: Alunbrig, film tablete, 28 x (90 mg): 17.10.2019.

Datum prve dozvole: Alunbrig, film tablete, 28 x (180 mg): 07.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2020.