

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALUNBRIG 30 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Brigatinib 30 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü) 56.06 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "U3" baskılı diğer yüzü düz, yaklaşık 7 mm çapında, beyaz-beyazımsı, yuvarlak film kaplı tabletler.

Sitotoksik.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Önceden ALK-Hedefli Tedavi Almamış İleri Evre ALK-Pozitif Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

ALUNBRIG (brigatinib), anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

Önceden Krizotinib Tedavisi Almış ALK-Pozitif İleri Evre veya Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

ALUNBRIG (brigatinib), krizotinib ile önceden tedavi edilmiş anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış ileri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ALUNBRIG ile tedavi antikanser tıbbi ürünlerinin kullanımı konusunda deneyimli bir uzman hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

ALUNBRIG tedavisine başlamadan önce ALK-pozitif KHDAK durumu belirlenmelidir. ALK-pozitif KHDAK hastalarının seçimi için, valide edilmiş bir ALK testi gereklidir (bkz. bölüm 5.1.).

ALK-pozitif KHDAK değerlendirmesi, kullanılmakta olan spesifik teknoloji konusunda yetkinliği kanıtlanmış laboratuvarlar tarafından geręekleřtirilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALUNBRIG'in tavsiye edilen başlangıç dozu ilk 7 gün için günde bir defa 90 mg, daha sonra günde bir defa 180 mg'dır.

ALUNBRIG advers reaksiyonlar dışındaki nedenlerle 14 gün veya daha uzun süre kesilirse; tedaviye, daha önce tolere edilen doza yükseltilmeden önce 7 gün boyunca günde bir kez 90 mg'da devam edilmelidir.

Bir dozun atlanması veya doz alımı sonrasında kusma meydana gelmesi durumunda, ilave bir doz uygulanmamalı ve bir sonraki doz planlanan zamanda alınmalıdır.

Tedavi, klinik yarar sağlandığı sürece devam etmelidir.

Doz ayarlaması

Bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağlı olarak dozun kesilmesi ve/veya azaltılması gerekebilir.

ALUNBRIG doz azaltma seviyeleri Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Tavsiye Edilen ALUNBRIG Doz Azaltma Seviyeleri

Doz	Doz Azaltma Seviyeleri		
	Birinci	İkinci	Üçüncü
Günde bir defa 90 mg (ilk 7 gün)	Günde bir defa 60 mg'a azaltılır	Kalıcı olarak kesilir	Geçerli değildir.
Günde bir defa 180 mg	Günde bir defa 120 mg'a azaltılır.	Günde bir defa 90 mg'a azaltılır.	Günde bir defa 60 mg'a azaltılır.

Hastanın günde bir defa 60 mg'lık dozu tolere edememesi durumunda, ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.

Advers reaksiyonların yönetimi için ALUNBRIG doz modifikasyonlarına ilişkin tavsiyeler Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Advers Reaksiyonlar için Tavsiye Edilen ALUNBRIG Doz Modifikasyonları

Advers reaksiyon	Şiddeti*	Doz modifikasyonu
İnterstisyel Akciğer Hastalığı (ILD)/pnömoni	1. derece	<ul style="list-style-type: none">Tedavinin ilk 7 günü içerisinde olay meydana gelirse; ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir ve günlük 180 mg'a artırılmamalıdır.İlk 7 günlük tedaviden sonra ILD/pnömonit meydana gelirse, ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalıdır ve daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir.ILD/pnömonitin yeniden meydana gelmesi durumunda, ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.
	2. derece	<ul style="list-style-type: none">Tedavinin ilk 7 günü içerisinde ILD/pnömonit meydana gelirse, ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'de açıklanan bir sonraki düşük dozda devam ettirilmelidir ve günlük 180 mg'a artırılmamalıdır.İlk 7 günlük tedaviden sonra ILD/pnömonit meydana gelirse, ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalıdır. ALUNBRIG, Tablo 1'de açıklandığı üzere, bir sonraki düşük dozda devam ettirilmelidir.ILD/pnömonitin yeniden meydana gelmesi durumunda

		ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.
	3. veya 4. derece	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.
Hipertansiyon	3. derece hipertansiyon (Sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 160 mmHg veya Diastolik kan basıncı (DKB) ≥ 100 mmHg, tıbbi müdahale gerektirir, birden fazla antihipertansif tıbbi ürün veya daha önce kullanılanlardan daha yoğun tedavi gerektirir)	<ul style="list-style-type: none"> Hipertansiyon derece ≤ 1'e (SKB < 140 mmHg ve DKB < 90 mmHg) kadar iyileşme gösterene kadar ALUNBRIG tedavisi durdurulmalı, daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir. 3.derece hipertansiyonun tekrarlaması durumunda; ALUNBRIG hipertansiyon derece ≤ 1'e kadar iyileşme gösterene kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam edilmeli veya kalıcı olarak kesilmelidir.
	4. derece hipertansiyon (yaşamı tehdit edici sonuçları olan, acil müdahale gerektiren)	<ul style="list-style-type: none"> Hipertansiyon derece ≤ 1'e (SKB < 140 mmHg ve DKB < 90 mmHg) kadar iyileşme gösterene kadar ALUNBRIG tedavisi durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam edilmeli veya kalıcı olarak kesilmelidir. 4.derece hipertansiyonun yeniden meydana gelmesi durumunda; ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.
Bradikardi (Dakikada 60'dan düşük kalp atım hızı)	Semptomatik bradikardi	<ul style="list-style-type: none"> Asemptomatik bradikardi sağlanana kadar veya dakikada 60 kalp atım hızı veya daha yüksek dinlenme kalp hızı sağlanana kadar ALUNBRIG durdurulmalıdır. Bradikardiye neden olduğu bilinen eş zamanlı kullanılan bir tıbbi ürünün tanımlanması ve kesilmesi veya dozunun ayarlanması durumunda; ALUNBRIG asemptomatik bradikardi sağlandığında veya dakikada 60 kalp atım hızı veya daha yüksek dinlenme kalp hızı sağlandığında, aynı dozda devam ettirilmelidir. Eğer bradikardiye neden olduğu bilinen eş zamanlı kullanılan herhangi bir ilaç belirlenmemiş veya katkı sağlayan eş zamanlı kullanılan ilaçların kullanımına son verilmemiş veya doz ayarlaması yapılmamışsa, ALUNBRIG asemptomatik bradikardi veya dakikada 60 kalp atım hızı veya daha yüksek bir dinlenme kalp hızı sağlandığında, Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
	Yaşamı tehdit edici sonuçları olan bradikardi, acil müdahale gerektiren	<ul style="list-style-type: none"> Katkı sağlayan eş zamanlı kullanılan bir tıbbi ürünün tanımlanması ve kesilmesi veya dozunun ayarlanması durumunda; ALUNBRIG klinik olarak gerekli sıklıkta takip ile, asemptomatik bradikardi veya dakikada 60 kalp atım hızı veya daha yüksek dinlenme kalp hızı sağlandığında, Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir. Katkı sağlayan eş zamanlı kullanılan herhangi bir tıbbi ürünün tanımlanmaması durumunda, ALUNBRIG tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Nüksetme durumunda; ALUNBRIG tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
CPK yüksekliği	Derece ≥ 2 kas ağrısı veya zayıflığı ile 3. veya 4. derece CPK yüksekliği ($> 5.0 \times$ normalin üst sınırı (NÜS))	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG derece ≤ 1 ($\leq 2.5 \times$ NÜS) CPK yüksekliğine veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir. 3. veya 4. derece CPK yüksekliğinin Derece ≥ 2 kas ağrısı veya zayıflığı ile tekrarlaması durumunda; ALUNBRIG derece ≤ 1 ($\leq 2.5 \times$ NÜS) CPK yüksekliğine veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
Lipaz veya amilaz yüksekliği	3. derece lipaz veya amilaz yüksekliği ($> 2.0 \times$ NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG derece ≤ 1 ($\leq 1.5 \times$ NÜS) veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir. 3. derece lipaz ve amilaz yüksekliğinin tekrarlaması durumunda; ALUNBRIG derece ≤ 1 ($\leq 1.5 \times$ NÜS) veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.

	4. derece Lipaz veya amilaz yüksekliği (>5.0 x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG derece ≤ 1'e ($\leq 1.5 \times \text{NÜS}$) kadar iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
Hepatotoksisite	Bilirubin $\leq 2 \times \text{NÜS}$ ile aspartat transferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT)'da Derece ≥ 3 yükselme (>5.0 x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG başlangıç seviyesine ya da $\leq 3 \times \text{NÜS}$'ye iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
	Kolestaz veya hemoliz yokluğunda eşzamanlı total bilirubin yükselmesi $> 2 \times \text{NÜS}$ ile ALT veya AST'de Derece ≥ 2 yükselme ($>3 \times \text{NÜS}$)	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.
Hiperglisemi	Derece 3 (250 mg/dL veya 13.9 mmol/L'den daha yüksek) veya daha yüksek	<ul style="list-style-type: none"> Optimum tıbbi yönetim ile yeterli hiperglisemik kontrolün sağlanamaması durumunda; ALUNBRIG yeterli hiperglisemik kontrol elde edilene kadar durdurulmalıdır. İyileşme olduğunda, ALUNBRIG Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük dozda devam ettirilebilir veya kalıcı olarak kesilebilir.
Görme bozukluğu	Derece 2 veya 3	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG derece 1'e veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
	Derece 4	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG kalıcı olarak kesilmelidir.
Diğer advers reaksiyonlar	Derece 3	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra aynı doz seviyesinde devam ettirilmelidir. Derece 3 olayının tekrarlaması durumunda; ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmeli veya kalıcı olarak kesilmelidir.
	Derece 4	<ul style="list-style-type: none"> ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir. Derece 4 olayının tekrarlaması durumunda; ALUNBRIG başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmeli veya kalıcı olarak kesilmelidir.

*Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olay Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'a (NCI CTCAE v4) göre derecelendirilmiştir.

Uygulama şekli:

ALUNBRIG oral kullanım içindir. Tabletler bütün olarak suyla yutulmalıdır.

ALUNBRIG aç ya da tok olarak alınabilir.

Greyfurt veya greyfurt suyu brigatinibin plazma konsantrasyonlarını artıracığı için tüketilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar için ALUNBRIG doz ayarlaması gerekli değildir (hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 mL/dk). Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR) < 30 mL/dk) olan hastalar için; ilk 7 gün boyunca günde bir defa 60 mg'lık azaltılmış başlangıç dozu, daha sonra günde bir defa 90 mg tavsiye edilir (bkz. bölüm 5.2.). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle ilk haftada interstisyel akciğer hastalığı (ILD)/pnömonit belirtisi

teşkil edebilecek yeni veya kötüleşen solunum semptomları (örneğin: dispne, öksürük vs.) açısından yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A) veya orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B) olan hastalar için ALUNBRIG doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalar için; ilk 7 gün boyunca günde bir defa 60 mg'lık azaltılmış başlangıç dozu, daha sonra günde bir defa 120 mg tavsiye edilir (bkz. bölüm 5.2.)

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda ALUNBRIG'in güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda ALUNBRIG'in güvenliliği ve etkililiğine ilişkin sınırlı veriler yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını öne sürmektedir (bkz. bölüm 4.8.). 85 yaş üzeri hastalara ilişkin veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pulmoner advers reaksiyonlar

ALUNBRIG ile tedavi olan hastalarda ILD/pnömonit ile tutarlı özelliklere sahip olanlar dahil olmak üzere; ciddi, yaşamı tehdit edici ve ölümcül pulmoner advers reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8.).

Birçok pulmoner advers reaksiyon tedavinin ilk 7 günü içerisinde gözlemlenmiştir. Derece 1-2 pulmoner advers reaksiyonlar, tedavinin kesilmesi veya doz ayarlaması ile giderilmiştir. Yaş artışı ve krizotinibin son dozu ve ALUNBRIG'in ilk dozu arasındaki daha kısa zaman aralığı (7 günden az) bağımsız olarak bu pulmoner advers reaksiyon oranının artması ile ilişkilendirilmiştir. ALUNBRIG tedavisine başlanırken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. ILD veya ilaç-indüklü pnömonit öyküsü olan hastalar pivotal çalışmalardan çıkarılmıştır.

Bazı hastalar ALUNBRIG tedavisinden sonra pnömonit geçirmiştir.

Hastalar; özellikle tedavinin ilk haftasında, yeni veya kötüleşen solunum semptomları (örn. dispne, öksürük, v.b.) bakımından takip edilmelidir. Kötüleşen solunum semptomlarına sahip herhangi bir hastadaki pnömonit bulgusu derhal incelenmelidir. Pnömonitten şüphelenilmesi durumunda; ALUNBRIG tedavisi durdurulmalı ve hasta semptomların diğer nedenleri (örn. pulmoner embolizm, tümör progresyonu ve enfeksiyöz pnömonit) bakımından değerlendirilmeli ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Hipertansiyon

ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda hipertansiyon meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.).

ALUNBRIG tedavisi sırasında kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir. Hipertansiyon, kan basıncının kontrol edilmesine yönelik standart kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Kalp hızı; bradikardiye neden olduğu bilinen bir tıbbi ürün ile eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

durumda, hastalarda daha sıklıkla takip edilmelidir. Şiddetli hipertansiyon (\geq derece 3) için; ALUNBRIG, hipertansiyon derece 1 veya başlangıç seviyesine iyileşene kadar durdurulmalıdır. Bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.)

Bradikardi

ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda bradikardi meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.). ALUNBRIG'in bradikardiye neden olduğu bilinen diğer ajanlar ile kombinasyon halinde uygulanması durumunda dikkatli olunmalıdır. Kalp hızı ve kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir.

Semptomatik bradikardinin meydana gelmesi durumunda; ALUNBRIG tedavisi durdurulmalı ve bradikardiye neden olduğu bilinen eş zamanlı kullanılan tedaviler değerlendirilmelidir. İyileşme olduğunda; bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.). Yaşamı tehdit edici bradikardi durumunda; katkı sağlayan birlikte kullanılan herhangi bir ilacın tanımlanmaması veya tekrarlama durumunda, ALUNBRIG tedavisi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2.).

Görme bozukluğu

ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda görme bozukluğu advers reaksiyonları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Hastalara, görme semptomlarını raporlaması önerilmelidir. Yeni veya kötüleşen ciddi görme semptomlarının olması durumunda; göz muayenesi ve doz azaltılması değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2.).

Kreatin fosfokinaz (CPK) artışı

ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda CPK artışı meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Hastalara; açıklanamayan herhangi bir kas ağrısı, hassaslık veya zayıflık durumunu raporlamaları tavsiye edilmelidir. ALUNBRIG tedavisi sırasında CPK seviyeleri düzenli olarak takip edilmelidir. CPK artışının şiddetine bağlı olarak; ALUNBRIG tedavisi durdurulmalı ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Pankreatik enzimlerde artış

ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda amilaz ve lipaz artışı meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.). ALUNBRIG tedavisi sırasında lipaz ve amilaz düzenli olarak takip edilmelidir. Laboratuvar anormalliklerinin şiddetine bağlı olarak; ALUNBRIG durdurulmalı ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Hepatotoksisite:

ALUNBRIG tedavisi alan hastalarda hepatik enzimler (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz) ve bilirubin seviyelerinde artış meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.). ALUNBRIG tedavisine başlanmadan önce ve tedavinin ilk 3 ayı boyunca her 2 haftada bir karaciğer fonksiyonu (AST, ALT ve total bilirubin dahil) değerlendirilmelidir. Daha sonra periyodik izlemeye devam edilmelidir. Laboratuvar anormalliklerinin ciddiyet durumuna göre tedaviye ara verilmeli ve doz modifikasyonu yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Hiperglisemi

ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda serum glukoz seviyelerinde artış meydana gelmiştir. ALUNBRIG tedavisine başlamadan önce açlık serum glukoz seviyesi değerlendirilmeli ve akabinde periyodik olarak takip edilmelidir. Gerekirse, antihiperglisemik tedaviler başlatılmalı veya optimize edilmelidir. Optimum tıbbi yönetim ile yeterli hiperglisemik kontrol sağlanamaması durumunda; ALUNBRIG yeterli hiperglisemik kontrol sağlanana kadar durdurulmalıdır. İyileşme olduğunda, Tablo 1'de açıklandığı şekilde dozun azaltılması değerlendirilebilir veya ALUNBRIG kalıcı olarak kesilebilir.

İlaç-ilaç etkileşimleri

ALUNBRIG'in güçlü CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A inhibitörlerinin birlikte kullanımının kaçınılmaz olduğu durumunda; ALUNBRIG dozu 180 mg'dan 90 mg'a veya 90 mg'dan 60 mg'a düşürülmelidir. Güçlü CYP3A inhibitörü kesildikten sonra; ALUNBRIG tedavisine, güçlü CYP3A inhibitörü başlatılmadan önce tolere edilen dozda devam edilmelidir.

ALUNBRIG'in güçlü ve orta dereceli CYP3A indükleyicileri ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

Fertilite

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara ALUNBRIG ile tedavi sırasında ve son dozu takiben en az 4 ay boyunca etkili, hormonal olmayan kontrasepsiyon kullanımı tavsiye edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın partneri olan erkeklere, tedavi sırasında ve son ALUNBRIG dozundan sonra en az 3 ay süreyle etkili kontrasepsiyon kullanımı tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.6.).

Laktoz

ALUNBRIG laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Brigatinib plazma konsantrasyonlarını arttırabilen ajanlar

CYP3A inhibitörleri

In vitro çalışmalar brigatinibin CYP3A4/5'in bir substratı olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde; güçlü bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazolün günde iki defa 200 mg'lık çoklu dozu ile 90 mg'lık tekli brigatinib dozunun eş zamanlı uygulanması, tek başına uygulanan 90 mg'lık brigatinib dozuna göre, brigatinib C_{maks}'ını % 21, EAA_{0-sonsuz}'u % 101 (2 kat) ve EAA₀₋₁₂₀'yi % 82 (<2 kat) oranında arttırmıştır. Bunlarla sınırlı olmamak üzere belirli antiviral ajanlar (örn. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir), makrolid antibiyotikler (örn. klaritromisin, telitromisin, troleandomisin), antifungal ajanlar (örn. ketokonazol, vorikonazol) ve nefazodon dahil olmak üzere güçlü CYP3A inhibitörlerinin ALUNBRIG ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A inhibitörlerinin birlikte kullanımının kaçınılmaz olduğu durumunda; ALUNBRIG dozu yaklaşık % 50 oranında (yani 180 mg'dan 90 mg'a veya 90 mg'dan 60 mg'a) düşürülmelidir. Güçlü bir CYP3A inhibitörü kesildikten sonra; ALUNBRIG tedavisine, güçlü CYP3A inhibitörü başlatılmadan önce tolere edilen dozda devam edilmelidir.

Orta dereceli CYP3A inhibitörleri (örn. diltiazem ve verapamil), fizyolojik-bazlı bir farmakokinetik modelden elde edilen simülasyonlara dayanarak, brigatinib EAA'sini yaklaşık % 40 oranında artırabilir. Orta dereceli CYP3A inhibitörleri ile kombinasyonda, ALUNBRIG için doz ayarlaması gerekli değildir. ALUNBRIG'in orta dereceli CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı uygulanması durumunda, hastalar yakından takip edilmelidir.

Greyfurt veya greyfurt suyu da brigatinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir ve bu nedenle kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

CYP2C8 İnhibitörleri

In vitro çalışmalar brigatinibin CYP2C8'in bir substratı olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde; güçlü bir CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozilin günde iki defa 600 mg'lık çoklu

dozu ile 90 mg'lık tekli brigatinib dozunun eş zamanlı uygulanması, tek başına uygulanan 90 mg'lık brigatinib dozuna göre, brigatinib C_{maks} 'ını % 41, EAA_{0-sonsuz}'u % 12 ve EAA₀₋₁₂₀'yi % 15 oranında azaltmıştır. Gemfibrozilin brigatinibin farmakokinetiği üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir ve azalmış brigatinib maruziyetinin altta yatan mekanizması bilinmemektedir. Güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım sırasında doz ayarlaması gerekli değildir.

P-gp ve BCRP inhibitörleri

Brigatinib, *in vitro* P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır. Brigatinibin yüksek çözünürlük ve yüksek geçirgenlik gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda; P-gp ve BCRP inhibisyonunun, brigatinibin sistemik maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe yol açması beklenmemektedir. P-gp ve BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım sırasında ALUNBRIG dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Brigatinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ajanlar

CYP3A indükleyicileri

Sağlıklı gönüllülerde; güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampisin günlük 600 mg'lık çoklu dozu ile 180 mg'lık tekli brigatinib dozunun eş zamanlı uygulanması, tek başına uygulanan 180 mg'lık brigatinib dozuna göre, brigatinib C_{maks} 'ını % 60, EAA_{0-sonsuz}'u % 80 (5 kat) ve EAA₀₋₁₂₀'yi % 80 (5 kat) oranında azaltmıştır. Bunlarla sınırlı olmamak üzere rifampisin, karbamazepin, fenitoin, rifabutin, fenobarbital ve St. John's Wort dahil güçlü CYP3A indükleyicileri ile ALUNBRIG'in eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Orta dereceli CYP3A indükleyicileri, fizyolojik-bazlı bir farmakokinetik modelden elde edilen simülasyonlara dayanarak, brigatinib EAA'sini yaklaşık % 50 oranında azaltabilir. Bunlarla sınırlı olmamak üzere efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin ve nafsilin dahil olmak üzere orta dereceli CYP3A indükleyicileri ile ALUNBRIG'in eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Plazma konsantrasyonları brigatinib ile değişebilen ajanlar

CYP3A substratları

Hepatositlerle gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar brigatinibin CYP3A4 indükleyicisi olduğunu göstermiştir. CYP3A'ya duyarlı substratlarla klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir. Brigatinib; büyük ölçüde CYP3A ile metabolize edilen, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin plazma seviyelerini azaltabilir. Bu nedenle, ALUNBRIG'in dar terapötik indekse sahip CYP3A substratları (örn: alfentanil, fentanil, kinidin, siklosporin, sirolimus, takrolimus) ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır zira etkinliklerinde azalma olabilir.

ALUNBRIG ayrıca CYP3A indüksiyonundan sorumlu aynı mekanizmalar (örn. pregnane X reseptör aktivasyonu) ile diğer enzimleri ve taşıyıcıları (örn. CYP2C, P-gp) da indükleyebilir.

Taşıyıcı substratlar

Brigatinibin P-gp substratları (örn. digoksin, dabigatran, kolşisin, pravastatin), BCRP (örn. metotreksat, rosuvastatin, sülfasalazin), organik katyon taşıyıcısı 1 (OCT1), çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini 1 (MATE1) ve 2K (MATE2K) substratları ile eş zamanlı uygulanması, bu substratların plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. ALUNBRIG dar terapötik indekse sahip taşıyıcı substratlarla (örn: digoksin, dabigatran, metotreksat) birlikte kullanılırken hastalar yakından takip edilmelidir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Kadın ve Erkeklerde Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ALUNBRIG ile tedavi edilen, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların hamile kalmamaları ve ALUNBRIG ile tedavi edilen erkeklerin ise tedavi sırasında çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilmelidir. Üreme potansiyeli olan kadınlara ALUNBRIG ile tedavi sırasında ve son dozu takiben en az 4 ay boyunca etkili, hormonal olmayan kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir. Üreme potansiyeline sahip kadın partneri olan erkeklere, tedavi sırasında ve son ALUNBRIG dozundan sonra en az 3 ay süreyle etkili kontrasepsiyon kullanımı önerilmelidir.

Gebelik dönemi

ALUNBRIG gebe bir kadına uygulandığında ölümcül sonuçlar doğurabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesini göstermektedir (bkz. bölüm 5.3.). ALUNBRIG'in gebe kadınlardaki kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Annenin klinik durumu tedavi gerektirmiyorsa; ALUNBRIG gebelik dönemi sırasında kullanılmamalıdır. ALUNBRIG gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu tıbbi ürünü alırken hamile kalırsa; hastaya potansiyel olarak fetüse zarar verebileceği bilgisi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

ALUNBRIG'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut veriler ilacın anne sütüne geçme potansiyelini hariç tutamaz. ALUNBRIG tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ALUNBRIG'in insan fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar esas alındığında; ALUNBRIG erkeklerde fertilitede azalmaya neden olabilir (bkz. bölüm 5.3.). Bu bulguların insan fertilitesine yönelik klinik anlamı bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALUNBRIG araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör bir etkiye sahiptir. Ancak; hastalar ALUNBRIG'i kullanırken görme bozukluğu, baş dönmesi veya yorgunluk yaşayabileceği için, araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tavsiye edilen doz rejiminde ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda raporlanan en yaygın advers reaksiyonlar (\geq %25); AST artışı, CPK artışı, hiperglisemi, lipaz artışı, hiperinsülinemi, diyare, ALT artışı, amilaz artışı, anemi, mide bulantısı, bitkinlik, hipofosfatemi, lenfosit sayısında azalma, öksürük, alkalın fosfataz artışı, döküntü, APTT artışı, miyalji, baş ağrısı, hipertansiyon, akyuvar sayısında azalma, dispne ve kusmadır.

Neoplazma progresyonu ile ilişkili olaylar dışında; tavsiye edilen doz rejiminde ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen en yaygın ciddi advers reaksiyonlar (\geq %2) pnömoni, pnömonit, dispne ve pireksi olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi:

Aşağıda tanımlanan veriler üç klinik çalışmada tavsiye edilen doz rejiminde Alunbrig'e maruziyeti yansıtmaktadır: Daha önce bir ALK-inhibitörü ile tedavi görmemiş ileri evre ALK-pozitif KHDAK

hastalarında bir Faz 3 çalışma (ALTA 1L) (N=136), daha önce krizotinib tedavisine progresyon göstermiş olup ALUNBRIG'le tedavi edilen ALK-pozitif KHDAK hastalarında bir faz 2 çalışma (N=110) ve ilerlemiş malignansili hastalarda bir faz 1/2 doz eskalasyon/ekspansiyon çalışması (N=28). Bu çalışmalarda, tavsiye edilen doz rejiminde ALUNBRIG kullanan hastalarda medyan maruziyet süresi 21.8 ay olmuştur.

Rapor edilen advers reaksiyonlar Tablo 3'te sunulmaktadır ve Sistem Organ Sınıfına, tavsiye edilen terime ve görülme sıklığına göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri: (çok yaygın $\geq 1/10$, yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$, seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan şiddete göre verilmiştir.

Tablo 3: ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastalarda (N= 274) rapor edilen advers reaksiyonlar (Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.03'e göre)

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi	Advers reaksiyonlar [†] Tüm dereceler	Advers reaksiyonlar Derece 3 – 4
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Pnömoni ^{a,b} Üst solunum yolu enfeksiyonu	
	Yaygın		Pnömoni ^a
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Çok yaygın	Anemi Lenfosit sayısında azalma APTT artışı Akyuvar sayısında azalma Nötrofil sayısında azalma	Lenfosit sayısında azalma
	Yaygın	Platelet sayısında azalma	APTT artışı Anemi
	Yaygın olmayan		Nötrofil sayısında azalma
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hiperglisemi Hiperinsülinemi ^c Hipofosfatemi Hipomagnezemi Hiperkalsemi Hiponatremi Hipokalemi İştah azalması	
	Yaygın		Hipofosfatemi Hiperglisemi Hiponatremi Hipokalemi İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın:	Uykusuzluk	
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın:	Baş ağrısı ^d Periferik nöropati ^e Baş dönmesi	
	Yaygın	Hafıza bozukluğu Disguzi	Baş ağrısı ^d Periferik nöropati ^e
	Yaygın olmayan		Baş dönmesi
Görme bozuklukları	Çok yaygın	Görme bozukluğu ^f	
	Yaygın		Görme bozukluğu ^f
Kardiyak bozukluklar	Yaygın	Bradikardi ^g Elektrokardiyogram QT uzaması Taşikardi ^h	Elektrokardiyogram QT uzaması

		Palpitasyonlar	
	Yaygın olmayan		Bradikardi
Vasküler bozukluklar	Çok yaygın	Hipertansiyon ^l	Hipertansiyon ^l
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Öksürük Dispne ⁱ	
	Yaygın	Pnömonit ^k	Pnömonit ^k Dispne ⁱ
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Lipaz artışı Diyare Amilaz artışı Bulantı Kusma Karın ağrısı ^l Konstipasyon Stomatit ^m	Lipaz artışı
	Yaygın	Ağız kuruluğu Dispepsi Flatulans	Amilaz artışı Bulantı Karın ağrısı ^l Diyare
	Yaygın olmayan	Pankreatit	Kusma Stomatit ^m Dispepsi Pankreatit
Hepatobilyer bozukluklar	Çok yaygın	AST artışı ALT artışı Alkalın fosfataz artışı	
	Yaygın	Kan laktat dehidrogenaz artışı Hiperbilirubinemi	ALT artışı AST artışı Alkalın fosfataz artışı
	Yaygın olmayan		Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü ⁿ Prurit ^o	
	Yaygın	Cilt kuruluğu Fotosensitivite reaksiyonu	Döküntü ⁿ Fotosensitivite reaksiyonu
	Yaygın olmayan		Cilt kuruluğu Prurit ^o
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Kan CPK artışı Miyalji ^p Artralji	Kan CPK artışı
	Yaygın	Göğüs kafesinde ağrı Kollar ve bacaklarda ağrı Kas-iskelet sisteminde katılık	
	Yaygın olmayan		Kollar ve bacaklarda ağrı Göğüs kafesinde ağrı Miyalji ^p
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Kan kreatinin artışı	
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	Çok yaygın	Bitkinlik ^q Ödem ^r Pireksi	
	Yaygın	Kardiyak olmayan göğüs ağrısı Göğüste rahatsızlık Ağrı	Bitkinlik ^q
	Yaygın olmayan		Pireksi Ödem ^r Kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Araştırmalar	Yaygın	Kan kolesterol seviyesinde	

		artış ^s Kilo kaybı	
	Yaygın olmayan		Kilo kaybı
<p>[†]Kimya ve hematoloji tetkik değişimleri ile ilgili advers reaksiyon terimlerine ait sıklık dereceleri, başlangıç çizgisinden tetkik değişim sıklığına dayanmaktadır.</p> <p>^aAtipik pnömoni, pnömoni, pnömoni, pnömoni aspirasyonu, kriptokok pnömonisi, alt solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu viral enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonunu içerir.</p> <p>^b5. derece olayları içerir.</p> <p>^cDerece geçerli değildir.</p> <p>^dBaş ağrısını, sinüs kaynaklı baş ağrısını, baş rahatsızlığını, migren ve tansiyon kaynaklı baş ağrısını içerir.</p> <p>^eParestezi, periferik duyuşal nöropati, disestezi, hiperestezi, hipoestezi, nevralsi, periferik nöropati, nörotoksitesite, periferik motor nöropati, polinöropati, yanma hissi ve herpetik nevralsiyi içerir.</p> <p>^fGörsel derinlik algısının değişmesi, katarakt, kazanılmış renk körlüğü, diplopi, glokom, göz içi basıncında artış, maküler ödem, fotofobi, fotopsi, retinal ödem, bulanık görme, görme keskinliğinin azalması, görme alanı defekti, görme bozukluğu, vitroz yırtılma, vitroz flatör, geçici amorozu içerir.</p> <p>^gBradikardi, sinüs bradikardisini içerir.</p> <p>^hSinüs taşikardisi, taşikardi, atriyal taşikardi, kalp atım hızında artışı içerir.</p> <p>ⁱKan basıncında artış, diyastolik hipertansiyon, hipertansiyon, sistolik hipertansiyonu içerir.</p> <p>^jDispne, efor dispnesini içerir.</p> <p>^kİnterstisyel akciğer hastalığını, pnömoniti içerir.</p> <p>^lAbdominal rahatsızlık hissi, abdominal distansiyon, karın ağrısı, karının alt kısmında ağrı, karının üst kısmında ağrı, epigastrik rahatsızlığı içerir.</p> <p>^mAftöz stomatit, stomatit, aftöz ülser, ağız ülserleri, ağız mukozası kabarmasını içerir.</p> <p>ⁿDermatit akneiform, eritem, ekzfoliyatif döküntü, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, dermatit, alerjik dermatit, kontakt dermatit, jeneralize eritem, foliküler döküntü, ürtiker, ilaç döküntüsü ve toksik deri döküntüsünü içerir.</p> <p>^oKaşıntı, alerjik kaşıntı, jeneralize kaşıntı, genital bölgede kaşıntı, vulvovajinal bölgede kaşıntıyı içerir.</p> <p>^pKas-iskelet ağrısı, miyalji, kas spazmları, kas gerginliği, kas seğirmesi, kas-iskelet rahatsızlığını içerir.</p> <p>^qAsteni, yorgunluğu içerir.</p> <p>^rGöz kapağı ödemi, yüz ödemi, periferik ödem, periorbital ödem, yüz şişmesi, jeneralize ödem, periferik şişme, anjiyoödem, dudaklarda şişme, periorbital şişlik, ciltte şişlik, göz kapağında şişmeyi içerir.</p> <p>^sKan kolesterol seviyesinde artış, hiperkolesterolemiyi içerir.</p>			

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Pulmoner advers reaksiyonlar

ALTA 1L'de; hastaların % 2.9'unda tedavinin başlangıcında (8 gün içinde) herhangi bir Derece 3-4 ILD/pnömonit, hastaların % 2.2'sinde Derece 3-4 ILD/pnömonit görülmüştür. Ölümcül ILD/pnömonit mevcut değildir. İlave olarak, hastaların % 3.7'sinde pnömonit tedavinin ilerleyen zamanlarında görülmüştür.

ALTA'da, hastaların % 6.4'ünde tedavinin başlarında (9 gün içinde, medyan başlangıç: 2 gün) ILD/pnömonit, pnömoni ve dispne dahil olmak üzere, herhangi bir derecede pulmoner advers reaksiyonlar görülmüştür; hastaların % 2.7'sinde Derece 3-4 pulmoner advers reaksiyon ve 1 hastada (% 0.5) ölümcül pnömoni görülmüştür. Derece 1-2 pulmoner advers reaksiyonları takiben; ALUNBRIG ile tedavi kesilmiştir ve daha sonra yeniden başlatılmış veya doz azaltılmıştır. Üç ölümcül vaka (hipoksi, akut solunum güçlüğü sendromu ve pnömoni) dahil olmak üzere, erken pulmoner advers reaksiyonlar hastalarda (N= 137) (Çalışma 101) bir doz yükseltme çalışmasında da meydana gelmiştir. İlave olarak, ALTA'da hastaların % 2.3'ünde tedavinin ilerleyen zamanlarında pnömonit görülmüştür, 2 hastada Derece 3 pnömonit görülmüştür (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.).

Yaşlı hastalar

Erken pulmoner advers reaksiyon, 65 yaş altı hastaların %3.1'inde, 65 yaş ve üzeri hastaların ise %10.1'inde rapor edilmiştir.

Hipertansiyon

ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların % 30'unda hipertansiyon bildirilmiştir olup; bu hastaların % 11'i Derece 3 hipertansiyona sahiptir. 180 mg rejiminde % 1.5 oranında hipertansiyon için doz azaltılması gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalarda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı zamanla artmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.).

Bradikardi

ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların % 8.4'ünde bradikardi rapor edilmiştir.

180 mg tedavi rejiminde hastaların % 8.4'ünde dakikada 50 kalp atım hızından az kalp atım hızı rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4.).

Görme bozukluğu

ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların % 14'ünde görme bozukluğu advers reaksiyonları rapor edilmiş olup; bunlardan 3 tanesi, maküler ödem ve katarakt dahil olmak üzere Derece 3 advers reaksiyon (% 1.1) olarak rapor edilmiştir.

180 mg rejiminde iki hastada (% 0.7) görme bozukluğu için doz azaltılması gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.).

Periferel nöropati

180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların % 20'sinde periferel nöropati advers reaksiyonları rapor edilmiştir. Hastaların % 33'ünde tüm periferel nöropati advers reaksiyonları ortadan kalkmıştır. Periferel nöropati advers reaksiyonlarının medyan süresi 6.6 ay ve maksimum süre 28.9 aydır.

Kreatin fosfokinaz (CPK) artışı

ALTA 1L ve ALTA'da, ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların % 64'ünde CPK artışı rapor edilmiştir. Derece 3-4 CPK artışı insidansı % 18 olmuştur. CPK artışının başlangıcına kadar geçen medyan süre 28 gün olmuştur.

180 mg rejiminde hastaların % 10'unda CPK artışı için doz azaltılması gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4.).

Pankreatik enzimlerin artışı

ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların sırasıyla % 47 ve % 54'ünde amilaz ve lipaz artışları rapor edilmiştir. Derece 3 ve 4 artışları için amilaz ve lipaz insidansı sırasıyla % 7.7 ve % 15 olmuştur. Amilaz ve lipaz artışının başlangıcına kadar geçen medyan süre sırasıyla 17 gün ve 29 gün olmuştur.

180 mg rejiminde hastaların sırasıyla % 4.7 ve % 2.9'unda lipaz ve amilaz artışı için doz azaltılması gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4.).

Hepatik enzimlerin artışı

ALUNBRIG ile 180 mg rejiminde tedavi edilen hastaların sırasıyla % 49 ve % 68'inde ALT ve AST artışları rapor edilmiştir. Derece 3 ve 4 artışları için, insidanslar ALT ve AST için sırasıyla % 4.7 ve % 3.6 olmuştur.

180 mg rejiminde hastaların sırasıyla % 0.7 ve % 1.1'inde ALT ve AST artışı için doz azaltılması gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4.).

Hiperglisemi

Hastaların % 61'inde hiperglisemi görülmüştür. Hastaların % 6.6'sında Derece 3 hiperglisemi meydana gelmiştir.

Hiçbir hastada hiperglisemi nedeniyle doz azaltılması gerçekleştirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ALUNBRIG'in doz aşımına ilişkin spesifik herhangi bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı meydana gelmesi durumunda; hastalar advers reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.8) bakımından takip edilir ve uygun bir destek tedavisi sağlanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaç, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE43

Etki mekanizması

Brigatinib, insülin-benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF-1R) ve ALK'yı, c-ros onkogen 1(ROS1), hedefleyen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Brigatinib, *in vitro* ve *in vivo* tayinlerde ALK'nin otoposforilasyonunu ve aşağı yönlü sinyal proteini STAT3'ün ALK aracılı fosforilasyonunu inhibe etmiştir.

Brigatinib, farelerde EML4-ALK ve NPM-ALK füzyon proteinlerini eksprese eden hücre hatlarının *in vitro* proliferasyonunu inhibe etmiştir ve EML4-ALK-pozitif KHDAK ksenograft büyümesinin doza bağlı inhibisyonunu göstermiştir.

Brigatinib; G1202R ve L1196M dahil, ALK inhibitörlerine direnç ile ilişkilendirilen EML4-ALK'nin mutant formlarını eksprese eden hücrelerin canlılığını *in vitro* ve *in vivo*da inhibe etmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Çalışma 101'de, ilerlemiş malignansili 123 hastada 30 mg ila 240 mg'lık günlük brigatinib dozu ile ALUNBRIG'in QT aralığını uzatma potansiyeli değerlendirilmiştir. Başlangıç noktasından maksimum ortalama QTcF (Friedericia yöntemi ile düzeltilmiş QT) değişimi 10 milisaniyeden kısa olmuştur. Bir maruziyet-QT analizi, konsantrasyona bağlı herhangi bir QTc aralığı uzaması olmadığını öne sürmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ALTA 1L

ALUNBRIG'in güvenliliği ve etkililiği; daha önceden ALK-hedefli bir tedavi almamış ve ilerlemiş ALK-pozitif KHDAK'lı 275 yetişkin hastada gerçekleştirilen randomize (1:1), açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada (ALTA 1L) değerlendirilmiştir.

Uygunluk kriterleri; lokal bir bakım standardı testine dayalı olarak belgelenen bir ALK düzenlemesine sahip ve ECOG performans skoru 0-2 olan hastaların dahil edilmesine izin vermiştir. Hastaların lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ortamda önceden 1 taneye kadar kemoterapi rejimi almasına izin vermiştir. Leptomeningeal metastazlar da dahil olmak üzere tedavi edilmiş veya tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi (CNS) metastazları olan nörolojik olarak stabil hastalar uygundur. Pulmoner interstisyel hastalığı, ilaca bağlı pnömonit veya radyasyon pnömoniti öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar; günde bir kez 90 mg'lık dozda 7 günlük bir tedavi sonrası günde bir kez 180 mg (N=137) ALUNBRIG veya oral olarak günde iki defa krizotinib 250 mg (N= 138) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon beyin metastazı (var, yok) ve lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık için önceden kemoterapi kullanımı (evet, hayır) ile katmanlara ayrılmıştır.

Majör sonuç ölçümü, Çift Kör Hakemli Bağımsız İnceleme Komitesi (BIRC) tarafından değerlendirilen Solid Tümörlerdeki Yanıt Değerlendirme Kriteri'ne (RECIST v1.1) göre progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur.

BIRC tarafından değerlendirilen ilave sonuç ölçümleri, doğrulanmış objektif yanıt oranını (ORR), yanıt süresini (DOR), yanıt verilene kadar geçen süreyi, hastalık kontrol oranını (DCR), intrakraniyal ORR'yi, intrakraniyal PFS'yi ve intrakraniyal DOR'u içermiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen sonuçlar arasında PFS ve genel sağkalım yer almıştır.

ALTA 1L'deki temel demografik özellikler ve hastalık özellikleri şu şekildedir: medyan yaş 59 (% 32'si 65 yaş ve üzeri olmak üzere 27 –89 arası), % 59 beyaz ırk ve % 39 Asyalı, % 55 kadın, % 39 ECOG PS 0 ve % 56 ECOG PS 1, % 58 hiç sigara kullanmamış, % 93 hastalık evresi IV, % 96 adenokarsinoma histolojisine sahip, % 30 başlangıçta CNS metastazına sahip, % 14 daha önce beyin için radyoterapi almış ve % 27 daha önce kemoterapi almış. Ekstratorasik metastaz bölgelerine beyin (hastaların % 30'u), kemik (hastaların % 31'i) ve karaciğer (hastaların % 20'si) dahildir. Medyan bağıl doz yoğunluğu ALUNBRIG için %97, krizotinib içinse %99 idi.

ALUNBRIG kolunda 11 aylık medyan takip süresinde gerçekleştirilen primer analizde; ALTA 1L çalışması, BIRC tarafından PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösteren primer sonlanma noktasını karşılamıştır. ALUNBRIG kolunda 24.9 aylık medyan takip süresinde gerçekleştirilen protokol tanımlı etkililik analizi, bu çalışmadan elde edilen sonuçların temelini oluşturmuştur (Tablo 4 ve Şekil 1).

Tablo 4: ALTA 1L'deki Etkililik Sonuçları (ITT Popülasyonu)

Etkililik Parametreleri	ALUNBRIG N= 137	Krizotinib N= 138
Medyan takip süresi (ay)	24.9 (aralık: 0 – 34.1)	15.2 (aralık: 0.1 – 36)
Primer etkililik parametreleri		
PFS (BIRC)		
Olayları olan hasta sayısı, n (%)	63 (% 46)	87 (% 63)
Progresif hastalık, n (%)	56 (% 40.9) ^a	82 (% 59.4) ^b
Ölüm, n (%)	7 (% 5.1)	5 (% 3.6)
Medyan (ay) (% 95 CI)	24 (18.5, NE)	11 (9.2, 12.9)
Tehlike oranı (% 95 CI)	0.49 (0.35, 0.68)	
Log-sıra p-değeri ^c	<0.0001	
Sekonder etkililik parametreleri		
Doğrulanmış Objektif Yanıt Oranı (BIRC)		
Yanıtlayıcılar, n (%) (% 95 CI)	101 (% 73.7) (65.5, 80.9)	85 (% 61.6) (52.9, 69.7)
p-değeri ^{c,d}	0.0342	
Tam yanıt, %	% 14.6	% 8.7
Kısmi yanıt, %	% 59.1	% 52.9
Doğrulanmış Yanıt Süresi (BIRC)		
Medyan (ay) (% 95 CI)	NE (19.4, NE)	13.8 (9.3, 20.8)
Genel Sağkalım		
Olay sayısı, n (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Medyan (ay) (% 95 CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Tehlike oranı (% 95 CI)	0.92 (0.57, 1.47)	
Log-sıra p-değeri ^d	0.7710	

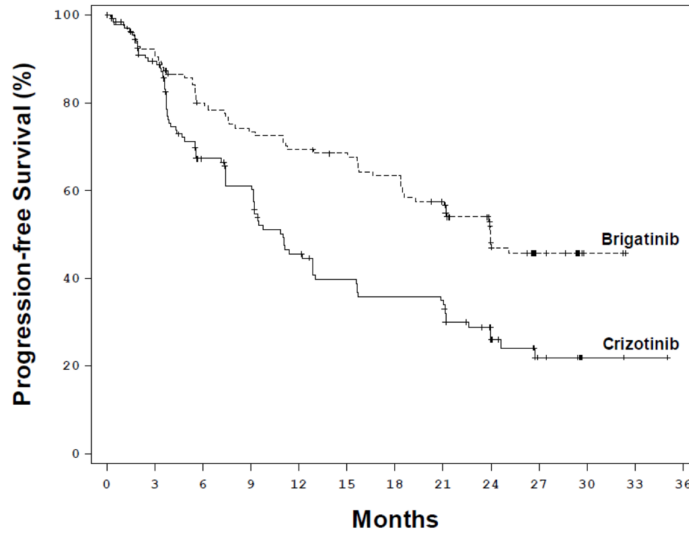
BIRC= Çift Kör Hakemli Bağımsız İnceleme Komitesi; NE= Tahmin edilebilir değildir; CI= Güven aralığı

^aBeynine palyatif radyoterapi alan 2 hasta dahildir

^bBeynine palyatif radyoterapi alan 8 hasta dahildir

^cBaşlangıçta iCNS metastazlarının varlığı ve sırasıyla log-rank testi ve Cochran Mantel-Haenszel testi için lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık için önceki kemoterapi ile katmanlara ayrılmıştır.

^dCochran Mantel-Haenszel testinden

Şekil 1: ALTA 1L'de BIRC Tarafından Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Çizimi

Number at Risk

Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3	
Crizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1

Başlangıçta herhangi bir beyin metastazı olan hastalarda ve ölçülebilir beyin metastazları (en uzun çap ≥ 10 mm) olan hastalarda RECIST v1.1'e göre intrakraniyal etkililiğim BIRC değerlendirmesi Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: ALTA 1L'deki Hastalarda BIRC-Değerlendirmeli İntrakraniyal Etkililik

Etkililik Parametreleri	Başlangıçta Ölçülebilir Beyin Metastazları Olan Hastalar	
	ALUNBRIG N= 18	Krizotinib N= 23
Doğrulanmış İntrakraniyal Objektif Yanıt Oranı		
Yanıtlayan, n (%) (% 95 CI)	14 (% 77.8) (52.4, 93.6)	6 (% 26.1) (10.2, 48.4)
p-değeri ^{a,b}	0.0014	
Tam yanıt %'si	% 27.8	0
Kısmi yanıt %'si	% 50	% 26.1
Doğrulanmış İntrakraniyal Yanıt Süresi^c		
Medyan (ay) (% 95 CI)	NE (5.7, NE)	9.2 (3.9, 9.2)
	Başlangıçta Herhangi bir Beyin Metastazı Olan Hastalar	
	ALUNBRIG N= 47	ALUNBRIG N= 49
Doğrulanmış İntrakraniyal Objektif Yanıt Oranı		
Yanıtlayan, n (%) (% 95 CI)	31 (% 66) (50.7, 79.1)	8 (% 16.3) (7.32, 29.7)
p-değeri ^{a,b}	<0.0001	
Tam yanıt (%)	% 44.7	% 4.1
Kısmi yanıt (%)	% 21.3	% 12.2
Doğrulanmış İntrakraniyal Yanıt Süresi^c		
Medyan (ay) (% 95 CI)	24 (16.9, NE)	9.2 (3.9, NE)
İntrakraniyal PFS^d		
Olayları olan hasta sayısı, n (%)	21 (% 44.7)	32 (% 65.3)
Progresif hastalık, n (%)	21 (% 44.7) ^e	29 (%59.2) ^f
Ölüm, n (%)	0	3 (% 6.1)
Medyan (ay) (% 95 CI)	24 (13, NE)	5.6 (3.7, 7.5)
Tehlike oranı (% 95 CI)	0.31 (0.17, 0.56)	
Log-sıra p-değeri ^d	<0.0001	

CI= Güven aralığı; NE= Tahmin edilebilir değildir.

^aLokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık için önceden kemoterapi varlığı ile sırasıyla log-rank testi ve Cochran Mantel-Haenszel testi ile katmanlara ayrılmıştır.

^bCochran Mantel-Haenszel testinden

^cİlk doğrulanmış intrakraniyal yanıt tarihinden intrakraniyal hastalık progresyonuna (yeni intrakraniyal lezyonlar, en alt noktadan itibaren \geq % 20 intrakraniyal hedef lezyon çapı büyümesi veya hedef olmayan intrakraniyal lezyonların kesin progresyonu) veya ölüm veya sansürleme tarihine kadar ölçülmüştür.

^dRandomizasyon tarihinden intrakraniyal hastalık progresyonuna (yeni intrakraniyal lezyonlar, en alt noktadan itibaren \geq % 20 intrakraniyal hedef lezyon çapı büyümesi veya hedef olmayan intrakraniyal lezyonların kesin progresyonu) veya ölüm veya sansürleme tarihine kadar ölçülmüştür.

^eBeynine palyatif radyoterapi alan 1 hasta dahildir

^fBeynine palyatif radyoterapi alan 2 hasta dahildir

ALTA

ALUNBRIG'in güvenliliği ve etkililiği; krizotinib tedavisine progresyon gösteren, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ALK-pozitif KHDAK'lı 222 yetişkin hastada gerçekleştirilen randomize (1:1), açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada (ALTA) değerlendirilmiştir.

Uygunluk kriterleri; valide edilmiş bir teste dayalı olarak belgelenen bir ALK düzenlemesine sahip öncesinde kemoterapi almış, ECOG Performans Durumu 0-2 olan ve hastaların dahil edilmesine izin vermiştir. İlave olarak, merkezi sinir sistemi (CNS) metastazı olan hastalar, nörolojik olarak stabil olmaları ve kortikosteroid dozunda artış gerektirmedikleri sürece, dahil edilmiştir. Pulmoner interstiyal hastalık veya ilaç ile ilişkili pnömoni geçmişi olan hastalar hariç tutulmuştur. Pulmoner

interstisyel hastalığı veya ilaca bağlı pnömonit öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar; günde bir kez 90 mg (90 mg'lık rejim, N=112) veya günde bir kez 180 mg (180 mg'lık rejim, N=110) ALUNBRIG almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Medyan takip süresi 22.9 ay olmuştur. Randomizasyon beyin metastazı (var, yok) ve krizotinib tedavisine en iyi cevap (tam veya kısmi yanıt, diğer herhangi bir yanıt/bilinmeyen) ile katmanlara ayrılmıştır.

Majör sonuç ölçümü, araştırmacı tarafından değerlendirilen Solid Tümörlerdeki Yanıt Değerlendirme Kriteri'ne (RECIST v1.1) göre objektif yanıt oranını (ORR) doğrulamıştır. İlave sonuç ölçümleri; Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen doğrulanmış ORR'yi, yanıt verilene kadar geçen süreyi; progresyonsuz sağkalımı (PFS); yanıt süresini (DOR); genel sağkalımı ve IRC tarafından değerlendirilen intrakraniyal ORR, intrakraniyal DOR'yi içermiştir.

ALTA'daki temel demografik özellikler ve hastalık özellikleri şu şekildedir: medyan yaş 54 (% 23'ü 65 yaş ve üzeri olmak üzere 18 –82 arası), % 67 beyaz ırk ve % 31 Asyalı, % 57 kadın, % 36 ECOG PS 0 ve % 57 ECOG PS 1, % 7 ECOG PS2, % 60 hiç sigara kullanmamış, % 35 daha evvel sigara kullanmış, %5 mevcut durumda sigara içen, % 98 Evre IV, % 97 adenokarsinom ve % 74 daha önce kemoterapi almış. Ekstratorasik metastazların en yaygın olduğu bölgelere % 69 beyin (% 62'si daha önce beynine radyasyon almış), % 39 kemik ve % 26 karaciğer dahildir.

ALTA analizinden elde edilen etkililik sonuçları Tablo 6'da özetlenmektedir ve araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS için Kaplan-Meier (KM) eğrisi Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo 6: ALTA'daki Etkililik Sonuçları (ITT Popülasyonu)

Etkililik parametreleri	Araştırmacı Değerlendirmesi		IRC Değerlendirmesi	
	90 mg'lık rejim* N= 112	180 mg'lık rejim ^a N= 110	90 mg'lık rejim* N= 112	180 mg'lık rejim ^a N= 110
Objektif yanıt oranı				
(%)	% 46	% 56	% 51	% 56
CI ^b	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Yanıt süresi^c				
Medyan (ay)	1.8	1.9	1.8	1.9
Yanıt süresi				
Medyan (ay)	12.0	13.8	16.4	15.7
% 95 güven aralığı	(9.2, 17.7)	(10.2, 19.3)	(7.4, 24.9)	(12.8, 21.8)
Progresyonsuz sağkalım				
Medyan (ay)	9.2	15.6	9.2	16.7
% 95 güven aralığı	(7.4, 11.1)	(11.1, 21)	(7.4, 12.8)	(11.6, 21.4)
Genel sağkalım				
Medyan (ay)	29.5	34.1	NA	NA
%95 güven aralığı	(18.2, NE)	(27.7, NE)	NA	NA
12 aylık sağkalım olasılığı (%)	% 70.3	% 80.1	NA	NA

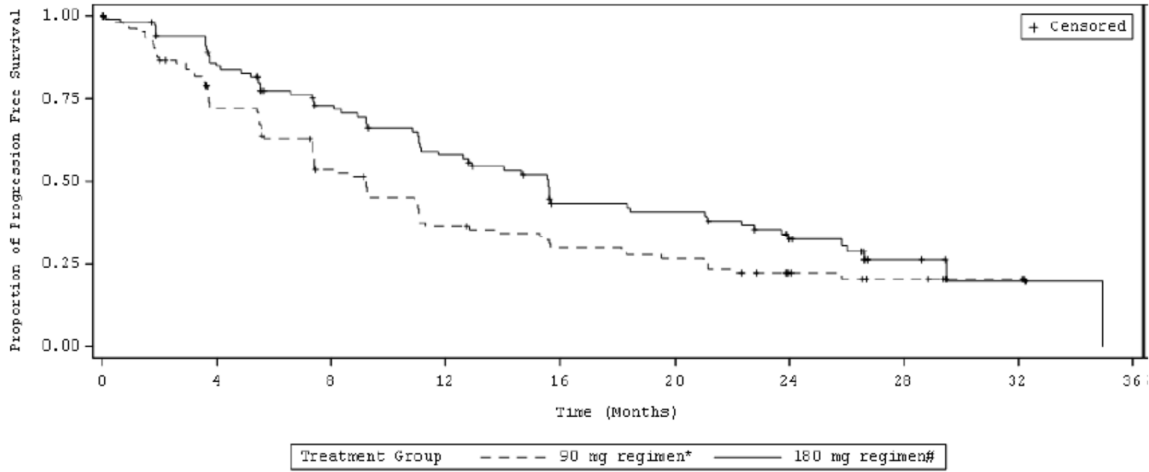
CI= Güven aralığı; NE = tahmin edilebilir değildir; NA= Uygulanamaz

*Günde bir kez 90 mg'lık rejim

^a7 gün boyunca 90 mg/günlük tedaviyi takiben günde bir kez 180 mg

^bGüven aralığı araştırmacı tarafından değerlendirilen güven aralığı % 97.5 ve IRC ile değerlendirilen ORR için % 95'tir.

Şekil 2: Araştırmacının Değerlendirdiği Sistemik Progresyonsuz Sağkalım: Tedavi Kolu ile ITT Popülasyonu (ALTA)



Kısaltmalar: ITT = Tedavi amaçlı

Not: Progresyonsuz sağkalım tedavinin başlangıcından, ilk olarak hangisinin meydana geldiğine bakılmaksızın hastalık progresyonunun ilk olarak kanıtlandığı veya ölüme kadar olan tarihe kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

*90 mg günlük tedavi rejimi

†7 gün boyunca 90 mg/günlük tedaviyi takiben günde bir kez 180 mg

ALTA'da başlangıçtaki ölçülebilir beyin metastazları (en uzun çap ≥ 10 mm) olan hastalardaki intrakraniyal ORR ve intrakraniyal yanıt süresinin IRC değerlendirmeleri Tablo 7'de özetlenmektedir.

Tablo 7: Başlangıçta Ölçülebilir Beyin Metastazı olan Hastalardaki İnttrakraniyal Etkililik

IRC ile değerlendirilen etkililik parametresi	Başlangıçtaki Ölçülebilir Beyin Metastazına Sahip Hastalar	
	90 mg'lık rejim* (N=26)	180 mg'lık rejim ^a (N=18)
İnttrakraniyal objektif yanıt oranı		
(%)	% 50	% 67
%95 güven aralığı	(30, 70)	(41, 87)
İnttrakraniyal hastalık kontrol oranı		
(%)	% 85	% 83
%95 güven aralığı	(65, 96)	(59, 96)
İnttrakraniyal yanıt sürekliliği^b		
Medyan (ay)	9.4	16.6
%95 güven aralığı	(3.7, 24.9)	(3.7, NE)

%CI = Güven aralığı; NE = tahmin edilebilir değildir

*Günde bir kez 90 mg'lık rejim

^a7 gün boyunca 90 mg/günlük tedaviyi takiben günde bir kez 180 mg

^bOlaylar, intrakraniyal hastalık progresyonu (yeni lezyonlar, en alt noktadan itibaren ≥ 20 intrakraniyal hedef lezyon çapı büyümesi veya hedef olmayan intrakraniyal lezyonların kesin progresyonu) veya ölümü içermektedir.

Başlangıçta beyin metastazı olan hastalarda, intrakraniyal hastalık kontrol oranı 90 mg kolunda (N= 81) % 77.8 (% 95 CI: 67.2 – 86.3) ve 180 mg kolunda (N= 74) % 85.1 (% 95 CI: 75-92.3) olmuştur.

Çalışma 101

Ayrı bir doz bulma çalışmasında, ALK-pozitif KHDAK'ı olan ve krizotinibde progresyon gösteren 25 hastaya günde bir defa 90 mg'lık dozda 7 günlük bir tedavi sonrası günde 1 defa 180 mg ALUNBRIG uygulanmıştır. Bu hastaların 19'u araştırmacı değerlendirmesi ile doğrulanmış objektif bir yanıt göstermiştir (% 76; % 95 CI: 55, 91) ve yanıt veren 19 hasta arasında yanıtın KM tahmini medyan süresi 26.1 ay (% 91 CI: 7.9, 26.1) olmuştur. KM medyan PFS 16.3 aydır (% 95 CI: 9.2, NE) ve 12 aylık genel sağkalım olasılığı % 84.0 (% 95 CI: 62.8, 93.7) olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, akciğer karsinomasında (küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinoma) pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ALUNBRIG ile gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden muaf tutmuştur (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Çalışma 101'de, hastalara brigatinibin tekli oral doz (30 – 240 mg) uygulamasını takiben pik konsantrasyonu için medyan süre (T_{maks}), dozlama sonrası 1-4 saat aralığında değişmiştir. Tekli bir dozdan sonra ve kararlı durumda, sistemik maruziyet 60 mg – 240 mg/gün doz aralığı boyunca doz orantısaldır. Tekrarlı dozlama sonrasında makul bir akümülyasyon gözlenmiştir (geometrik ortalama akümülyasyon oranı: 1.9 – 2.4). 90 mg ve 180 mg'lık günlük dozlarda brigatinibin geometrik ortalama kararlı durum C_{maks} 'ı sırasıyla 552 ve 1452 ng/mL'dir ve ilgili $EAA_{0-\tau}$ sırasıyla 8,165 ve 20,276 h.ng/mL'dir. Brigatinib P-gp ve BCRP taşıyıcı proteinlerinin bir substratıdır.

Yüksek-yagli öğün sonrası brigatinib uygulanan sağlıklı gönüllülerde; bir gece boyunca açlık sonrası C_{maks} ve EAA ile karşılaştırıldığında; EAA üzerinde bir etkisi olmaksızın brigatinib C_{maks} 'ı % 13'e indirgenmiştir. Brigatinib yemeklerle birlikte veya yemekten bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

Brigatinib insan plazma proteinlerine orta derecede (% 91) bağlanmıştır ve bağlanma konsantrasyona bağlı değildir. Kan-plazma konsantrasyonu oranı 0.69'dur. Hastalara günde bir defa 180 mg brigatinib uygulanmasını takiben; kararlı durumda brigatinib dağılımının görünür geometrik hacim ortalaması (V_z/F) 307 L olmuştur ve bu durum dokulara orta derecede bir dağılım olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar; brigatinibin primer olarak CYP2C8 ve CYP3A4 ile, ve çok daha düşük bir düzeyde CYP3A5 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Oral olarak 180 mg'lık tekli [^{14}C]-brigatinib dozunun sağlıklı gönüllülere uygulanmasını takiben; N-demetilasyon ve sistein konjugasyonu iki majör metabolik klerens yolu olmuştur. Kombine edilmiş idrar ve dışkıda, radyoaktif dozun % 48, % 27 ve % 9.1'i sırasıyla değişmemiş brigatinib, N-desmetik brigatinib (AP26123) ve brigatinib sistein konjugatı olarak atılmıştır. Değişmemiş brigatinib, AP26123 (% 3.5) ile birlikte dolaşımdaki majör radyoaktif bileşenlerdir (% 92), ayrıca primer metabolit *in vitro*da da gözlenmiştir. Hastalarda; kararlı durumda, AP26123'ün plazma EAA'sı brigatinib maruziyetinin % 10'undan az olmuştur. *In vitro* kinaz ve hücresele tayinlerde, AP26123 metaboliti brigatinibden yaklaşık 3-kat daha düşük bir potens ile ALK'yı inhibe etmiştir.

Eliminasyon:

Günde bir defa 180 mg brigatinib verilen hastalarda; kararlı durumda brigatinibin görünür geometrik ortalama oral klerensi (CL/F), 8.9 L/saat ve medyan plazma eliminasyon yarılanma süresi 24 saattir.

Brigatinibin primer atılım yolu dışkı yoluylaadır. 6 sağlıklı erkek gönüllüye [^{14}C] brigatinibin tekli 180 mg oral dozunun uygulanmasını takiben; uygulanan dozun % 65'i dışkıda ve % 25'i idrarda saptanmıştır. Değişmemiş brigatinib dışkı ve idrarda toplam radyoaktivitenin sırasıyla % 41 ve %

86'sını temsil etmiştir, geri kalan kısım metabolitler olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Brigatinibin farmakokinetiği; normal karaciğer fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllülerde (N=9), hafif karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf A, N=6), orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf B, N=6) veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf C, N=6) hastalarda karakterize edilmiştir. Brigatinib farmakokinetiği; normal karaciğer fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllüler ve hafif (Child-Pugh sınıf A) veya orta dereceli (Child-Pugh sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalar arasında benzerdir. Normal karaciğer fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda bağlanmamış EAA_{0-sonsuz} % 37 daha yüksek olmuştur (bkz. bölüm 4.2.).

Böbrek yetmezliği:

Brigatinib farmakokinetiği; popülasyon farmakokinetik analizleri esas alındığında, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ve hafif – orta dereceli böbrek yetmezliği (eGFR \geq 30 mL/dk) olan hastalarda benzerdir. Bir farmakokinetik çalışmada; normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar (eGFR \geq 90 mL/dk, N=8) ile karşılaştırıldığında, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR $<$ 30 mL/dk, N=6) olan hastalarda bağlanmamış EAA_{0-sonsuz} % 94 daha yüksek olmuştur (bkz. bölüm 4.2.).

İrk ve cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizleri; ırk veya cinsiyetin brigatinib farmakokinetikleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Yaş, vücut ağırlığı ve albümin konsantrasyonları:

Popülasyon farmakokinetik analizleri; vücut ağırlığı, yaş ve albümin konsantrasyonunun brigatinib farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Brigatinib ile gerçekleştirilen güvenilirlik farmakoloji çalışmalarında pulmoner etkiler (solunum hızında değişim; insan C_{max}'ının 1-2 katı), kardiyovasküler etkiler (kalp atım hızında ve kan basıncında değişim; insan C_{max}'ının 0.5 katı) ve renal etkiler (renal fonksiyonda azalma; insan C_{max}'ının 1-2.5 katı) için potansiyel tespit edilmiş; ancak QT uzaması veya nörofonksiyonel etki potansiyeli görülmemiştir.

Klinik kullanımla ilişkili olabilecek şekilde klinik maruziyet seviyelerine benzer maruziyet seviyelerinde hayvanlarda görülen advers reaksiyonlar gastrointestinal sistem, kemik iliği, gözler, testisler, karaciğer, böbrek, kemik ve kalple ilgilidir. Bu etkiler genellikle dozlamının yapılmadığı iyileşme periyodu boyunca geri dönüşümlüdür; ancak, gözler ve testislerdeki etkiler iyileşmenin olmaması nedeniyle belirgin istisnalardır. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, maymunlarda insan EAA'sının 0.2 katı ve üzerinde akciğer değişimleri (köpüksü alveolar makrofajlar) görülmüştür; ancak bunlar minimal düzeyde olup normal maymunlarda arka plan bulguları olarak rapor edilenlere benzer özellik göstermiştir ve bu maymunlarda solunum rahatsızlığına dair herhangi bir klinik kanıt bulunmamıştır.

Brigatinib ile karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Brigatinib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) veya memeli hücre kromozomal aberasyon testlerinde *in vitro*da mutajenik değildir; ancak sıçan kemik iliği mikronukleus testinde mikronukleus sayısını küçük miktarda arttırmıştır. Mikronukleus indüksiyonunun mekanizması anormal kromozom

segragasyonudur (aneugenisite) ve kromozomlar üzerinde klastojenik bir etkisi yoktur. Bu etki günlük 180 mg dozda insan maruziyetinin yaklaşık 5 katında gözlemlenmiştir.

Brigatinib erkek fertilitasını bozabilir. Tekrarlı-doz hayvan çalışmalarında testiküler toksisite gözlenmiştir. Sıçanlardaki bulgular; düşük ağırlıklı testisler, seminal veziküller ve prostat bezini ve testiküler tübüler dejenerasyonu içermektedir; bu etkiler, iyileşme dönemi boyunca geri dönüşümlü olmamıştır. Maymunlardaki bulgular; mikroskopik hipospermatogenez bulgusu ile birlikte testislerin boyutunda küçülmeyi içermektedir; bu etkiler, iyileşme dönemi boyunca geri dönüşümlü olmuştur. Genel olarak; sıçan ve maymunlarda erkek üreme organları üzerindeki bu etkiler, günde bir kez 180 mg'lık doz alan hastalarda gözlenen EEA değerinin 0.2 katı ve üzeri maruziyetlerde meydana gelmiştir. Sıçan ve maymunlardaki genel toksikoloji çalışmalarında dişi üreme organları üzerinde belirgin bir advers etki gözlenmemiştir.

Organogenez sırasında gebe sıçanlara günlük brigatinib dozlarının verildiği bir embryo-föetal gelişim çalışmasında; günde bir kez 180 mg dozda insan maruziyetindeki EEA değerinin yaklaşık 0.7 katı gibi düşük dozlarda doza bağlı iskelet anormallikleri gözlenmiştir. Bulgular arasında embriyo-letalite, föetal gelişimde yavaşlama ve iskelet değişimleri yer almaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Laktoz monohidrat (inek sütü)
Mikrokristalin selüloz (PH-102)
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Hidroforbik kolloidal silika
Magnezyum stearat

Tablet kaplama (Opadry II Beyaz)

Talk
Polietilen glikol (Makrogol)
Polivinil alkol
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet, ısı yapışmalı kağıt lamine folyo kaplamalı şeffaf termoform poli-kloro-tri-

fluoro-etilen (PCTFE) blister ambalajda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda takdim edilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Esentepe Mahallesi, Bahar Sk. No: 13/24
Şişli/İstanbul
Tel: + 90 212 401 82 00
Faks: + 90 212 401 83 99
E-posta: tr.info@takeda.com

8. RUHSAT NUMARASI

2019/345

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.07.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ