

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alunbrig 30 mg potahované tablety
Alunbrig 90 mg potahované tablety
Alunbrig 180 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Alunbrig 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brigatinibum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Alunbrig 90 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brigatinibum 90 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 168 mg monohydrátu laktózy.

Alunbrig 180 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje brigatinibum 180 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 336 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Alunbrig 30 mg potahované tablety

Kulatá bílá až téměř bílá potahovaná tableta o průměru přibližně 7 mm s vyraženým „U3“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

Alunbrig 90 mg potahované tablety

Oválná bílá až téměř bílá potahovaná tableta o délce přibližně 15 mm s vyraženým „U7“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

Alunbrig 180 mg potahované tablety

Oválná bílá až téměř bílá potahovaná tableta o délce přibližně 19 mm s vyraženým „U13“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibitory ALK.

Přípravek Alunbrig je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Alunbrig má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Pozitivitu NSCLC na ALK je třeba stanovit před zahájením léčby přípravkem Alunbrig. Pro výběr pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic je nezbytná validovaná metoda vyšetření ALK (viz bod 5.1). Hodnocení ALK positivity NSCLC by měly provádět laboratoře s prokázanou zkušeností v používání specifické technologie.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku Alunbrig je 90 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 180 mg jednou denně.

Je-li léčba přípravkem Alunbrig přerušena na dobu 14 dní nebo delší z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky, je třeba v léčbě pokračovat dávkou 90 mg jednou denně po dobu 7 dní a poté dávku zvýšit na hodnotu, která byla snášena před přerušením.

Je-li některá dávka vynechána nebo dojde-li po užití dávky ke zvracení, nesmí se podat dodatečná dávka a příští dávku je třeba užít v obvyklou dobu.

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický prospěch.

Úpravy dávky

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušit dávkování a/nebo snížit dávky.

Snížení dávky přípravku Alunbrig je shrnuto v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené snižování dávky přípravku Alunbrig

Dávka	Úrovně snižování dávky		
	První	Druhá	Třetí
90 mg jednou denně (prvních 7 dní)	snížit na 60 mg jednou denně	trvale vysadit	neuplatňuje se
180 mg jednou denně	snížit na 120 mg jednou denně	snížit na 90 mg jednou denně	snížit na 60 mg jednou denně

Pokud pacient nesnáší dávku 60 mg jednou denně, je třeba přípravek Alunbrig trvale vysadit.

Doporučení týkající se úprav dávky přípravku Alunbrig při léčbě nežádoucích účinků jsou shrnuta v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky přípravku Alunbrig při nežádoucích účincích

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Intersticiální plicní onemocnění (ILD), pneumonitida	Stupeň 1	<ul style="list-style-type: none"> • Pokud se nežádoucí účinek vyskytne během prvních 7 dní léčby, je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat ve stejné dávce a nezvyšovat ji na 180 mg jednou denně. • Pokud se ILD/pneumonitida vyskytne po prvních 7 dnech léčby, je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat ve stejné dávce. • Jestliže dojde k recidivě ILD/pneumonitidy, je nutno Alunbrig trvale vysadit.
	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Pokud se ILD/pneumonitida vyskytne během prvních 7 dní léčby, je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1 a dávku nezvyšovat na 180 mg jednou denně. • Pokud se ILD/pneumonitida vyskytne po prvních 7 dnech léčby, je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do obnovení výchozího stavu. V podávání přípravku Alunbrig je třeba pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1. • Jestliže dojde k recidivě ILD/pneumonitidy, je nutno Alunbrig trvale vysadit.
	Stupeň 3 nebo 4	<ul style="list-style-type: none"> • Přípravek Alunbrig je nutno trvale vysadit.
Hypertenze	Hypertenze stupně 3 (SBP \geq 160 mmHg nebo DBP \geq 100 mmHg, indikovaná lékařská intervence, více než jeden antihypertenzní léčivý přípravek nebo indikovaná intenzivnější léčba než dosud)	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zlepšení hypertenze na stupeň \leq 1 (SBP < 140 mmHg a DBP < 90 mmHg) a pak pokračovat ve stejné dávce. • V případě recidivy hypertenze stupně 3 je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do zlepšení hypertenze na stupeň \leq 1 a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1 nebo trvale vysadit.
	Hypertenze stupně 4 (život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence)	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zlepšení hypertenze na stupeň \leq 1 (SBP < 140 mmHg a DBP < 90 mmHg) a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1 nebo trvale vysadit. • V případě recidivy hypertenze stupně 4 je nutno Alunbrig trvale vysadit.
Bradykardie (tepová frekvence méně než 60/min)	Symptomatická bradykardie	<ul style="list-style-type: none"> • Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zlepšení na asymptomatickou bradykardii nebo do dosažení klidové srdeční frekvence 60/min nebo vyšší. • Jestliže je zjištěno a ukončeno souběžné podávání léčivého přípravku, o kterém je známo, že způsobuje bradykardii, nebo je dávka tohoto přípravku upravena, po zlepšení na asymptomatickou bradykardii nebo po dosažení klidové srdeční frekvence 60/min nebo vyšší je třeba v podávání přípravku Alunbrig pokračovat ve stejné dávce.

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
		<ul style="list-style-type: none"> Jestliže není zjištěno souběžné podávání léčivého přípravku, o kterém je známo, že způsobuje bradykardii, nebo jestliže léčba tímto léčivým přípravkem není ukončena nebo není upravena jeho dávka, po zlepšení na asymptomatickou bradykardii nebo po dosažení klidové srdeční frekvence 60/min nebo vyšší je třeba v podávání přípravku Alunbrig pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1.
	Bradykardie se život ohrožujícími následky, indikovaná naléhavá intervence	<ul style="list-style-type: none"> Jestliže je zjištěno a ukončeno souběžné podávání léčivého přípravku, který přispívá k bradykardii, nebo je dávka tohoto přípravku upravena, po zlepšení na asymptomatickou bradykardii nebo po dosažení klidové srdeční frekvence 60/min nebo vyšší je třeba v podávání přípravku Alunbrig pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1, s častým sledováním dle klinické indikace. Jestliže není zjištěn žádný souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, je třeba přípravek Alunbrig trvale vysadit. V případě recidivy onemocnění je nutno přípravek Alunbrig trvale vysadit.
Zvýšení CK	Zvýšení CK na stupeň 3 nebo 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) při bolesti nebo slabosti svalů stupně ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) zvýšení CK nebo na výchozí hodnotu a pak pokračovat ve stejné dávce. Při recidivě zvýšení CK na stupeň 3 nebo 4 při bolesti nebo slabosti svalů stupně ≥ 2 je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) zvýšení CK nebo na výchozí hodnotu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1.
Zvýšení lipázy nebo amylázy	Zvýšení lipázy nebo amylázy na stupeň 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) nebo na výchozí hodnotu a pak pokračovat ve stejné dávce. Při recidivě zvýšení lipázy nebo amylázy na stupeň 3 je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) nebo na výchozí hodnotu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1.
	Zvýšení lipázy nebo amylázy na stupeň 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1.

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Hepatotoxicita	Zvýšení buď alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) na stupeň ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) s hodnotou bilirubinu $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zotavení na výchozí hodnotu nebo na hodnotu nižší nebo rovnou $3 \times \text{ULN}$ a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1.
	Zvýšení ALT nebo AST na stupeň ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) se současným zvýšením celkového bilirubinu $> 2 \times \text{ULN}$ při absenci cholestázy nebo hemolýzy	<ul style="list-style-type: none"> Přípravek Alunbrig je nutno trvale vysadit.
Hyperglykemie	Stupeň 3 (vyšší než 250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l) nebo vyšší	<ul style="list-style-type: none"> Pokud není možné dosáhnout přiměřené kontroly hyperglykemie optimální léčbou, je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do dosažení přiměřené kontroly hyperglykemie. Po úpravě stavu lze v léčbě přípravkem Alunbrig buď pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1, nebo léčbu trvale vysadit.
Porucha zraku	Stupeň 2 nebo 3	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do zotavení na stupeň 1 nebo do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1.
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> Přípravek Alunbrig je nutno trvale vysadit.
Další nežádoucí účinky	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat ve stejné dávce. V případě recidivy nežádoucího účinku stupně 3 je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1 nebo trvale vysadit.
	Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> Podávání přípravku Alunbrig je třeba přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1. V případě recidivy nežádoucího účinku stupně 4 je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do obnovení výchozího stavu a pak pokračovat na úrovni nejbližší nižší dávky podle tabulky 1 nebo trvale vysadit.

CK = kreatinfosfokináza; DBP = diastolický krevní tlak; SBP = systolický krevní tlak; ULN = horní limit normální hodnoty

*Stupňování vychází z Obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků Národního institutu pro rakovinu. Verze 4.0 (NCI CTCAE v4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Omezené množství údajů o bezpečnosti a účinnosti přípravku Alunbrig u pacientů ve věku 65 let a starších nenaznačuje nutnost úpravy dávky u starších pacientů (viz bod 4.8). O použití u pacientů starších než 85 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Alunbrig. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 120 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku Alunbrig (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 30 ml/min). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min) se doporučuje snížená počáteční dávka 60 mg jednou denně po dobu prvních 7 dní a poté 90 mg jednou denně (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin by se měly pečlivě sledovat nové nebo zhoršující se respirační symptomy, které mohou indikovat ILD/pneumonitidu (např. dyspnoe, kašel atd.), zejména v prvním týdnu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Alunbrig u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Alunbrig je určen k perorálnímu podání. Tablety je třeba spolknout celé a zapít vodou. Přípravek Alunbrig lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou zvyšovat plazmatické koncentrace brigatinibu a je nutné se jim vyhnout (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Plicní nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se mohou vyskytnout závažné, život ohrožující a fatální plicní nežádoucí účinky, včetně účinků, jejichž charakteristiky odpovídají ILD/pneumonitidě (viz bod 4.8).

Většina plicních nežádoucích účinků byla pozorována během prvních 7 dní léčby. Plicní nežádoucí účinky stupně 1 -2 odezněly po přerušení léčby nebo úpravě dávky. Se zvýšeným výskytem těchto plicních nežádoucích účinků byly nezávisle na sobě spojovány vyšší věk a kratší interval (méně než 7 dní) mezi poslední dávkou krizotinibu a první dávkou přípravku Alunbrig. Při zahajování léčby přípravkem Alunbrig je třeba tyto skutečnosti vzít v úvahu. Pacienti, kteří mají v anamnéze ILD nebo pneumonitidu indukovanou léky, byli z pivotních studií vyloučeni.

U některých pacientů se pneumonitida vyskytla později během léčby přípravkem Alunbrig.

U pacientů se mají pečlivě sledovat nové nebo zhoršující se respirační symptomy (např. dyspnoe, kašel atd.), zejména v prvním týdnu léčby. U všech pacientů se zhoršujícími se respiračními symptomy je třeba okamžitě vyšetřit známky pneumonitidy. Při podezření na pneumonitidu by se dávka přípravku Alunbrig neměla podávat a u pacienta mají být posouzeny další příčiny těchto symptomů (např. plicní embolie, progresivní nádoru a infekční pneumonie). Dávku je třeba odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytla hypertenze (viz bod 4.8).

Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat krevní tlak. Hypertenzi je třeba léčit podle standardních pokynů pro regulaci krevního tlaku. Jestliže se nelze vyhnout současnému podávání přípravku, o kterém je známo, že způsobuje bradykardii, je třeba častěji sledovat tepovou frekvenci. U těžké hypertenze (\geq stupeň 3) je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit, dokud se hypertenze nezlepší na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu. Dávku je třeba odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.2).

Bradykardie

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytla bradykardie (viz bod 4.8). Při podávání přípravku Alunbrig současně s jinými přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii, je nutná zvýšená opatrnost. Je třeba pravidelně sledovat tepovou frekvenci a krevní tlak.

Vyskytne-li se symptomatická bradykardie, léčbu přípravkem Alunbrig je třeba přerušit a posoudit souběžně podávané léčivé přípravky, o kterých je známo, že způsobují bradykardii. Po úpravě stavu je třeba dávku odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.2). V případě život ohrožující bradykardie, není-li identifikován souběžný léčivý přípravek přispívající ke vzniku bradykardie, nebo v případě recidivy je třeba podávání přípravku Alunbrig ukončit (viz bod 4.2).

Porucha zraku

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytly poruchy zraku (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby hlásili jakékoli symptomy zrakových poruch. V případě nových nebo zhoršujících se závažných příznaků poruchy zraku je třeba zvážit oftalmologické vyšetření a snížení dávky (viz bod 4.2).

Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CK)

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost či slabost svalů. Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat hladinu CK. Podle závažnosti zvýšení hodnoty CK, a pokud je spojena s bolestí nebo slabostí svalů, je třeba léčbu přípravkem Alunbrig přerušit a dávku odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.2).

Zvýšení hladin pankreatických enzymů

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladin amylázy a lipázy (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Alunbrig je třeba pravidelně sledovat hladiny lipázy a amylázy. Podle závažnosti laboratorních abnormalit je třeba léčbu přípravkem Alunbrig přerušit a dávku odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladin jaterních enzymů (aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy a bilirubinu) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Alunbrig je třeba posoudit funkci jater, včetně AST, ALT a celkového bilirubinu, a toto posouzení je nutno provádět každé dva týdny po dobu prvních 3 měsíců léčby. Poté je třeba tyto hodnoty pravidelně sledovat. Podle závažnosti laboratorních abnormalit je třeba léčbu přerušit a dávku odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů léčených přípravkem Alunbrig se vyskytlo zvýšení hladiny glukózy v séru. Před zahájením léčby přípravkem Alunbrig je třeba posoudit hladinu glukózy v séru nalačno a dále je třeba ji pravidelně sledovat. Mělo by se zahájit nebo podle potřeby optimalizovat podávání antihyperglykemických přípravků. Pokud není možné dosáhnout přiměřené kontroly hyperglykemie optimální léčbou, je třeba podávání přípravku Alunbrig přerušit do dosažení přiměřené kontroly

hyperglykemie. Po úpravě stavu lze zvážit snížení dávky podle tabulky 1 nebo přípravek Alunbrig trvale vysadit.

Lékové interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Alunbrig a silných inhibitorů CYP3A. Pokud se současnému užívání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba dávku přípravku Alunbrig snížit ze 180 mg na 90 mg nebo z 90 mg na 60 mg. Po ukončení podávání silného inhibitoru CYP3A je třeba se vrátit k dávce přípravku Alunbrig, která byla tolerována před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A.

Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Alunbrig se silnými a středně silnými induktory CYP3A (viz bod 4.5).

Fertilita

Ženám ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce přípravku Alunbrig používaly spolehlivou nehormonální antikoncepci. Mužům s partnerkami ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během léčby a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alunbrig používali spolehlivou antikoncepci (viz bod 4.6).

Laktóza

Přípravek Alunbrig obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace brigatinibu

Inhibitory CYP3A

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že brigatinib je substrátem CYP3A4/5. U zdravých subjektů se při souběžném podávání více 200 mg dávek itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A, dvakrát denně s jednorázovou dávkou 90 mg brigatinibu zvýšila hodnota C_{max} brigatinibu o 21 %, hodnota AUC_{0-INF} o 101 % (dvojnásobně) a hodnota AUC_{0-120} o 82 % (< dvojnásobně) ve srovnání s dávkou 90 mg brigatinibu podávaného samostatně. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými inhibitory CYP3A, mimo jiné včetně určitých antivirotik (např. indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru), makrolidových antibiotik (např. klarithromycinu, telithromycinu, troleandomycinu), antimykotik (např. ketokonazolu, vorikonazolu) a nefazodonu. Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba dávku přípravku Alunbrig snížit přibližně o 50 % (tj. ze 180 mg na 90 mg nebo z 90 mg na 60 mg). Po ukončení podávání silného inhibitoru CYP3A je třeba se vrátit k dávce přípravku Alunbrig, která byla tolerována před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A.

Středně silné inhibitory CYP3A (např. diltiazem a verapamil) mohou podle simulací z fyziologického farmakokinetického modelu zvýšit hodnotu AUC brigatinibu přibližně o 40 %. Při podávání přípravku Alunbrig se středně silnými inhibitory CYP3A není nutná žádná úprava dávky. Při podávání přípravku Alunbrig se středně silnými inhibitory CYP3A je třeba pacienty pečlivě sledovat.

Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou také zvyšovat plazmatické koncentrace brigatinibu a je nutné se jim vyhnout (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP2C8

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že brigatinib je substrátem CYP2C8. U zdravých subjektů se při souběžném podávání více 600 mg dávek gemfibrozilu, silného inhibitoru CYP2C8, dvakrát denně s jednorázovou dávkou 90 mg brigatinibu snížila hodnota C_{max} brigatinibu o 41 %, hodnota AUC_{0-INF} o 12 % a hodnota AUC_{0-120} o 15 % ve srovnání s dávkou 90 mg brigatinibu podávaného samostatně. Účinek gemfibrozilu na farmakokinetiku brigatinibu není klinicky významný a základní mechanismus snížené expozice brigatinibu není znám. Při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP2C8 není nutná žádná úprava dávky.

Inhibitory P-gp a BCRP

Brigatinib je *in vitro* substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Vzhledem k tomu, že brigatinib vykazuje vysokou rozpustnost a vysokou permeabilitu, neočekává se, že inhibice P-gp a BCRP povede ke klinicky významné změně v systémové expozici brigatinibu. Při souběžném podávání přípravku Alunbrig s inhibitory P-gp a BCRP není nutná žádná úprava dávky.

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace brigatinibu

Induktory CYP3A

U zdravých subjektů se při souběžném podávání více 600 mg dávek rifampicinu, silného induktoru CYP3A, denně s jednorázovou dávkou 180 mg brigatinibu snížila hodnota C_{max} brigatinibu o 60 %, hodnota AUC_{0-INF} o 80 % (pětkrát) a hodnota AUC_{0-120} o 80 % (pětkrát) ve srovnání s dávkou 180 mg brigatinibu podávaného samostatně. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se silnými induktory CYP3A, mimo jiné včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, rifabutinu, fenobarbitalu a třezalky tečkované.

Středně silné induktory CYP3A mohou podle simulací z fyziologického farmakokinetického modelu snížit hodnotu AUC brigatinibu přibližně o 50 %. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Alunbrig se středně silnými induktory CYP3A, mimo jiné včetně efavirenzu, modafinilu, bosentanu, etravirinu a nafcilinu.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny brigatinibem

Substráty CYP3A

Ve studiích *in vitro* s hepatocity bylo prokázáno, že brigatinib je induktorem CYP3A4. Klinické studie lékových interakcí s citlivými substráty CYP3A nebyly provedeny. Brigatinib může snižovat plazmatické hladiny souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány prostřednictvím CYP3A. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Alunbrig a substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, fentanyl, chinidin, cyklosporin, sirolimus, takrolimus), protože mohou mít sníženou účinnost.

Alunbrig může také indukovat jiné enzymy a transportéry (např. CYP2C, P-gp) pomocí stejných mechanismů, jako jsou mechanismy odpovědné za indukci CYP3A (např. aktivace pregnanového X receptoru).

Substráty transportérů

Při souběžném podávání brigatinibu se substráty P-gp, (např. digoxinem, dabigatranem, kolchicinem, pravastatinem), BCRP (např. methotrexátem, rosuvastatinem, sulfasalazinem), organickým kationtovým transportérem 1 (OCT1), proteiny mnohočetné lékové a toxinové extruze 1 (MATE1) a 2K (MATE2K) může docházet ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací. Při podávání přípravku Alunbrig se substráty těchto transportérů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxinem, dabigatranem, methotrexátem) je třeba pacienty pečlivě sledovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku léčeným přípravkem Alunbrig je třeba doporučit, aby neotěhotněly, mužům léčeným přípravkem Alunbrig je třeba doporučit, aby během léčby nepočali dítě. Ženám ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce přípravku Alunbrig používaly spolehlivou nehormonální antikoncepci. Mužům s partnerkami ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během léčby a nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alunbrig používali spolehlivou antikoncepci.

Těhotenství

Přípravek Alunbrig podávaný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Klinické údaje o podávání přípravku Alunbrig těhotným ženám nejsou k dispozici. Alunbrig lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav matky vyžaduje léčbu. Pokud se Alunbrig užívá v těhotenství nebo pokud žena během užívání přípravku Alunbrig otěhotní, má být informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se Alunbrig vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě dostupných údajů nelze vyloučit, že se přípravek může vylučovat do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby přípravkem Alunbrig přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Alunbrig na fertilitu. Podle výsledků studií toxicity po opakovaném podávání u zvířat samčího pohlaví může Alunbrig způsobovat snížení fertility u mužů (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění pro fertilitu u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Alunbrig má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je však třeba dbát opatrnosti, protože při užívání přípravku Alunbrig se u pacientů mohou vyskytnout poruchy zraku, závratě nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 25\%$) hlášenými u pacientů léčených přípravkem Alunbrig při doporučeném dávkovacím režimu byly zvýšení AST, zvýšení CK, hyperglykemie, zvýšená lipáza, hyperinzulinemie, průjem, zvýšení ALT, zvýšená amyláza, anémie, nauzea, únava, hypofosfatemie, snížený počet lymfocytů, kašel, zvýšená alkalická fosfatáza, vyrážka, prodloužený APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), myalgie, bolest hlavy, hypertenze, snížený počet leukocytů, dyspnoe a zvracení.

Nejčastějšími jinými závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) hlášenými u pacientů léčených přípravkem Alunbrig při doporučeném dávkovacím režimu, než jsou nežádoucí účinky související s progresí nádoru, byly pneumonie, pneumonitida, dyspnoe a pyrexie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí expozici přípravku Alunbrig při doporučeném dávkovacím režimu ve třech klinických studiích: studie fáze 3 (ALTA 1L) u pacientů s pokročilým ALK-pozitivním NSCLC dříve neléčených inhibitory ALK (n = 136), studie fáze 2 (ALTA) u pacientů léčených přípravkem

Alunbrig s ALK-pozitivním NSCLC, kteří dříve progredovali na krizotinibu (n = 110), a eskalační/expanzní studie fáze 1/2 u pacientů s pokročilými malignitami (n = 28). V těchto studiích byl medián doby trvání expozice u pacientů léčených přípravkem Alunbrig při doporučeném dávkovacím režimu 21,8 měsíců.

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3 níže a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů, preferovaných termínů a frekvence výskytu. Kategorie frekvence jsou velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Alunbrig (dle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) verze 4.03) při režimu 180 mg (n = 274)

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky [†] všechny stupně	Nežádoucí účinky Stupeň 3–4
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie ^{a,b} Infekce horních cest dýchacích	
	Časté		Pneumonie ^a
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie Snížený počet lymfocytů Proloužený APTT Snížený počet leukocytů Snížený počet neutrofilů	Snížený počet lymfocytů
	Časté	Snížený počet trombocytů	Proloužený APTT Anémie
	Méně časté		Snížený počet neutrofilů
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperglykemie Hyperinzulinemie ^c Hypofosfatemie Hypomagnezemie Hyperkalcemie Hyponatremie Hypokalemie Snížená chuť k jídlu	
	Časté		Hypofosfatemie Hyperglykemie Hyponatremie Hypokalemie Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie	
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy ^d Periferní neuropatie ^e Závrať	
	Časté	Porucha paměti Dysgeuzie	Bolest hlavy ^d Periferní neuropatie ^e
	Méně časté		Závrať
Poruchy oka	Velmi časté	Porucha zraku ^f	
	Časté		Porucha zraku ^f

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky[†] všechny stupně	Nežádoucí účinky Stupeň 3–4
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie ^g Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu Tachykardie ^h Palpitace	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu
	Méně časté		Bradykardie ^g
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze ⁱ	Hypertenze ⁱ
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel Dyspnoe ^j	
	Časté	Pneumonitida ^k	Pneumonitida ^{ki} Dyspnoe ^j
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvýšená lipáza Průjem Zvýšená amyláza Nauzea Zvracení Bolest břicha ^l Zácpa Stomatitida ^m	Zvýšená lipáza
	Časté	Sucho v ústech Dyspepsie Flatulence	Zvýšená amyláza Nauzea Bolest břicha ^l Průjem
	Méně časté	Pankreatitida	Zvracení Stomatitida ^m Dyspepsie Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení AST Zvýšení ALT Zvýšená alkalická fosfatáza	
	Časté	Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi Hyperbilirubinemie	Zvýšení ALT Zvýšení AST Zvýšená alkalická fosfatáza
	Méně časté		Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ⁿ Pruritus ^o	
	Časté	Suchá kůže Fotosenzitivní reakce	Vyrážka ⁿ Fotosenzitivní reakce
	Méně časté		Suchá kůže Pruritus ^o
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Zvýšení CK v krvi Myalgie ^p Artralgie	Zvýšení CK v krvi
	Časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku Bolest v končetině Muskuloskeletální ztuhlost	
	Méně časté		Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest hrudníku Myalgie ^p

Třída orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky[†] všechny stupně	Nežádoucí účinky Stupeň 3–4
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Zvýšený kreatinin v krvi	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava ^q Edém ^r Pyrexie	
	Časté	Nekardiální bolesti na hrudi Hrudní diskomfort Bolest	Únava ^q
	Méně časté		Pyrexie Edém ^r Nekardiální bolesti na hrudi
Vyšetření	Časté	Zvýšený cholesterol v krvi ^s Snížení tělesné hmotnosti	
	Méně časté		Snížení tělesné hmotnosti

[†] Frekvence názvů nežádoucích účinků souvisejících se změnami chemických a hematologických parametrů byly stanoveny na základě frekvence posunů abnormálních laboratorních hodnot oproti výchozí hodnotě.

^a Včetně atypické pneumonie, pneumonie, aspirační pneumonie, kryptokokové pneumonie, infekce dolních cest dýchacích, virové infekce dolních cest dýchacích, plicní infekce

^b Zahrnuje události stupně 5

^c Stupeň se neuplatňuje

^d Včetně bolesti hlavy, sinusové bolesti hlavy, diskomfort v oblasti hlavy, migrény, tenzní bolesti hlavy

^e Včetně parestezie, periferní sensorické neuropatie, dysestezie, hyperstezie, hypostezie, neuralgie, periferní neuropatie, neurotoxicity, periferní motorické neuropatie, polyneuropatie, pocitu pálení, postherpetické neuralgie

^f Včetně změněného prostorového vidění, katarakty, získané barvosleposti, diplopie, glaukomu, zvýšeného nitroočního tlaku, makulárního edému, fotofobie, fotopsie, edému sítnice, rozmazaného vidění, snížené zrakové ostrosti, defektu zorného pole, zrakového postižení, odchlípení sklivce, sklivcových plovoucích zákalků, amaurosis fugax

^g Včetně bradykardie, sinusové bradykardie

^h Včetně sinusové tachykardie, tachykardie, síňové tachykardie, zvýšení tepové frekvence

ⁱ Včetně zvýšeného krevního tlaku, diastolické hypertenze, hypertenze, systolické hypertenze

^j Včetně dyspnoe, námahové dušnosti

^k Včetně intersticiálního plicního onemocnění, pneumonitidy

^l Včetně břišního diskomfortu, břišní distenze, bolesti břicha, bolesti v hypogastriu, bolesti v epigastriu, epigastrického diskomfortu

^m Včetně aftózní stomatitidy, stomatitidy, aftózní vředu, ulcerace v dutině ústní, puchýřů ústní sliznice

ⁿ Včetně akneiformní dermatitidy, erytému, exfoliativní vyrážky, vyrážky, erytematózní vyrážky, makulózní vyrážky, makulopapulózní vyrážky, papulózní vyrážky, svědicí vyrážky, pustulózní vyrážky, dermatitidy, alergické dermatitidy, kontaktní dermatitidy, generalizovaného erytému, folikulární vyrážky, kopřivky, vyrážky po podání léků, toxické kožní vyrážky

^o Včetně pruritu, alergického pruritu, generalizovaného pruritu, genitálního pruritu, vulvovaginálního pruritu

^p Včetně muskuloskeletální bolesti, myalgie, svalových spasmů, tuhosti svalů, svalových fascikulací, muskuloskeletálního diskomfortu

^q Včetně astenie, únavy

^r Včetně edému očního víčka, edému tváře, periferního edému, periorbitálního edému, otoku obličeje, generalizovaného edému, periferního zduření, angioedému, otoku rtů, periorbitálního otoku, otoku pokožky, otoku očního víčka

^s Včetně zvýšené hladiny cholesterolu v krvi, hypercholesterolemie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Plicní nežádoucí účinky

Ve studii ALTA 1L se u 2,9 % pacientů brzy po zahájení léčby (do 8 dnů) vyskytlaILD/pneumonitida jakéhokoli stupně, z tohoILD/pneumonitida stupně 3-4 u 2,2 % pacientů. Nebyla zjištěna žádná fatálníILD/pneumonitida. Dále se u 3,7 % pacientů vyskytla pneumonitida později během léčby.

Ve studii ALTA se vyskytly plicní nežádoucí účinky všech stupňů, včetněILD/pneumonitidy, pneumonie a dyspnoe, u 6,4 % pacientů na začátku léčby (během 9 dnů, medián doby nástupu: 2 dny), přičemž 2,7 % pacientů mělo plicní nežádoucí účinky stupně 3–4 a 1 pacient (0,5 %) měl fatální pneumonii. Po výskytu plicních nežádoucích účinků stupně 1–2 byla léčba přípravkem Alunbrig buď

přerušena a poté znovu zahájena, nebo byla dávka přípravku snížena. Časné plicní nežádoucí účinky se vyskytly také u pacientů ve studii se zvyšováním dávky (n = 137) (Studie 101), včetně tří fatálních případů (hypoxie, syndrom akutní respirační tísně a pneumonie). Dále se u 2,3 % pacientů ve studii ALTA vyskytla pneumonitida později během léčby, přičemž 2 pacienti měli pneumonitidu stupně 3 (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Časné plicní nežádoucí účinky byly hlášeny u 10,1 % pacientů ≥ 65 let ve srovnání s 3,1 % pacientů < 65 let.

Hypertenze

Hypertenze byla hlášena u 30 % pacientů léčených přípravkem Alunbrig v režimu 180 mg, přičemž 11 % pacientů mělo hypertenzi stupně 3. U 1,5 % pacientů v režimu 180 mg došlo ke snížení dávky z důvodu hypertenze. U všech pacientů se v průběhu času zvyšoval průměrný systolický a diastolický krevní tlak (viz body 4.2 a 4.4).

Bradykardie

Bradykardie byla hlášena u 8,4 % pacientů léčených přípravkem Alunbrig v režimu 180 mg.

U 8,4 % pacientů v režimu 180 mg byla hlášena tepová frekvence nižší než 50 tepů za minutu (bpm) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha zraku

Poruchy zraku byly hlášeny u 14 % pacientů léčených přípravkem Alunbrig v režimu 180 mg. Z toho byly hlášeny tři nežádoucí účinky stupně 3 (1,1 %) včetně makulárního edému a katarakty.

U dvou pacientů (0,7 %) v režimu 180 mg došlo ke snížení dávky z důvodu poruchy zraku (viz body 4.2 a 4.4).

Periferní neuropatie

Nežádoucí účinky periferní neuropatie byly hlášeny u 20 % pacientů léčených v režimu 180 mg. U třiceti tří procent pacientů byly všechny nežádoucí účinky periferní neuropatie vyřešeny. Medián doby trvání periferní neuropatie činil 6,6 měsíce, přičemž maximální doba trvání byla 28,9 měsíců.

Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CK)

Ve studii ALTA 1L a ALTA bylo zvýšení CK hlášeno u 64 % pacientů léčených přípravkem Alunbrig v režimu 180 mg. Výskyt zvýšení CK stupně 3–4 činil 18 %. Medián doby do nástupu zvýšení CK činil 28 dní.

U 10 % pacientů v režimu 180 mg došlo ke snížení dávky z důvodu zvýšení CK (viz body 4.2 a 4.4).

Zvýšení hladin pankreatických enzymů

Zvýšení hladin amylázy a lipázy bylo hlášeno u 47 %, respektive 54 % pacientů léčených přípravkem Alunbrig v režimu 180 mg. V případě zvýšení na stupeň 3 a 4 činil výskyt zvýšení amylázy a lipázy 7,7 %, respektive 15 %. Medián doby do nástupu zvýšení amylázy a zvýšení lipázy činil 17 dní, respektive 29 dní.

U 4,7 %, respektive 2,9 % pacientů v režimu 180 mg došlo ke snížení dávky z důvodu zvýšení lipázy a amylázy (viz body 4.2 a 4.4).

Zvýšení hladin jaterních enzymů

Zvýšení hladin ALT a AST bylo hlášeno u 49 %, respektive 68 % pacientů léčených přípravkem Alunbrig v režimu 180 mg. V případě zvýšení na stupeň 3 a 4 činil výskyt zvýšení ALT a AST 4,7 %, respektive 3,6 %.

Ke snížení dávky z důvodu zvýšení ALT a AST došlo u 0,7 % a 1,1 % pacientů v režimu 180 mg (viz body 4.2 a 4.4).

Hyperglykemie

Hyperglykemie se vyskytla u 61 % pacientů. Hyperglykemie stupně 3 se vyskytla u 6,6 % pacientů.

Žádnému pacientovi nebyla snížena dávka z důvodu hyperglykemie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné konkrétní antidotum pro předávkování přípravkem Alunbrig. V případě předávkování by u pacienta měly být sledovány nežádoucí účinky (viz bod 4.8) a má mu být poskytnuta vhodná podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01XE43

Mechanismus účinku

Brigatinib je inhibitor tyrosinkinázy, který blokuje ALK, onkogen c-ros 1 (ROS1) a receptor růstového faktoru podobného inzulinu 1 (IGF-1R). V testech *in vitro* a *in vivo* brigatinib inhiboval autofosforylaci ALK a fosforylaci následujícího signálního proteinu STAT3 zprostředkovanou ALK.

Brigatinib inhiboval *in vitro* proliferaci buněčných linií exprimujících fúzní proteiny EML4-ALK a NPM-ALK a byla u něj prokázána dávkově závislá inhibice růstu xenograftů EML4-ALK-pozitivního NSCLC u myši. Brigatinib inhiboval *in vitro* a *in vivo* životaschopnost buněk exprimujících mutantní formy EML4-ALK spojené s rezistencí na inhibitory ALK, včetně G1202R a L1196M.

Srdeční elektrofyziologie

Ve Studii 101 byl hodnocen potenciál prodloužení QT intervalu přípravkem Alunbrig u 123 pacientů s pokročilými malignitami po užívání 30 mg až 240 mg brigatinibu jednou denně. Maximální průměrná změna QTcF (QT interval korigovaný Fridericiovou metodou) oproti výchozí hodnotě byla nižší než

10 msec. Analýza QT intervalu po expozici nenaznačovala žádné prodloužení QTc intervalu v závislosti na koncentraci.

Klinická účinnost a bezpečnost

ALTA 1L

Bezpečnost a účinnost přípravku Alunbrig byla hodnocena v randomizované (1:1) otevřené multicentrické studii (ALTA 1L) u 275 dospělých pacientů s pokročilým ALK-pozitivním NSCLC, kteří dosud nedostávali léčbu zaměřenou na ALK. Kritéria způsobilosti umožňovala zařazení pacientů s dokumentovaným přeskupením ALK na základě testu provedeného v souladu s místními standardy a stavu výkonnosti dle ECOG 0-2. Pacienti mohli podstoupit až 1 předchozí režim chemoterapie pro lokálně pokročilé nebo metastazující stadium onemocnění. Navíc byli zařazeni i neurologicky stabilní pacienti s léčenými či neléčenými metastázami v centrálním nervovém systému (CNS), včetně leptomeningeálních metastáz. Pacienti, kteří měli v anamnéze intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitidu indukovanou léky či radiací, byli vyloučeni.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání přípravku Alunbrig v dávce 180 mg jednou denně s úvodním 7denním obdobím, kdy užívali 90 mg jednou denně (n = 137), nebo krotizonibu v dávce 250 mg perorálně dvakrát denně (n = 138). Randomizace byla stratifikována podle mozkových metastáz (přítomné, nepřítomné) a předchozí chemoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění (ano, ne).

Hlavním sledovaným parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) podle kritérií hodnocení odpovědi na léčbu u solidních nádorů (RECIST v1.1) dle hodnocení zaslepené nezávislé hodnotící komise (BIRC). K dalším sledovaným parametrům komise BIRC patřil výskyt potvrzené objektivní odpovědi (ORR), trvání odpovědi (DOR), doba do odpovědi, výskyt kontroly onemocnění (DCR), intrakraniální ORR, intrakraniální PFS a intrakraniální DOR. Parametry hodnocené zkoušejícím zahrnují PFS a celkové přežití.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve studii ALTA 1L byly medián věku 59 let (rozmezí 27 až 89; 32 % 65 a více), 59 % bělochů a 39 % Asiatů, 55 % žen, 39 % ECOG PS 0 a 56 % ECOG PS 1, 58 % nikdy nekouřících, 93 % onemocnění stadium IV, 96 % histologie adenokarcinomu, 30 % metastázy v centrálním nervovém systému (CNS) ve výchozím stavu, 14 % předchozí radioterapie mozku a 27 % předchozí chemoterapie. Místy výskytu mimohrudních metastáz byly mozek (30 % pacientů), kosti (31 % pacientů) a játra (20 % pacientů). Medián relativní intenzity dávky byl u přípravku Alunbrig 97 % a u krizotinibu 99 %.

Při primární analýze provedené v mediánu doby sledování 11 měsíců v rameni s přípravkem Alunbrig splnila studie ALTA 1L svůj primární cílový parametr, kdy komise BIRC prokázala statisticky významné zlepšení PFS. Základem výsledků této studie byla analýza účinnosti specifikovaná protokolem prováděná v mediánu doby sledování 24,9 měsíců v rameni s přípravkem Alunbrig (tabulka 4 a obrázek 1).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii ALTA L1 (populace ITT)

Parametry účinnosti	Alunbrig n = 137	Krizotinib n = 138
Medián doby sledování (měsíce)	24,9 (rozmezí: 0–34,1)	15,2 (rozmezí: 0,1–36)
Primární parametry účinnosti		
PFS (BIRC)		
Počet případů, n (%)	63 (46 %)	87 (63 %)
Progrese onemocnění, n (%)	56 (40,9 %) ^a	82 (59,4 %) ^b
Úmrtí, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Medián (měsíce) (95 % CI)	24 (18,5; NE)	11 (9,2; 12,9)
Poměr rizik (95 % CI)	0,49 (0,35; 0,68)	
Log-rank p-hodnota ^c	< 0,0001	
Sekundární parametry účinnosti		
Výskyt potvrzených objektivních odpovědí (BIRC)		
Respondéři, n (%) (95 % CI)	101 (73,7 %) (65,5; 80,9)	85 (61,6 %) (52,9; 69,7)
p-hodnota ^{c,d}	0,0342	
Úplná odpověď, %	14,6 %	8,7 %
Částečná odpověď, %	59,1 %	52,9 %
Trvání potvrzené odpovědi (BIRC)		
Medián (měsíce) (95 % CI)	NE (19,4; NE)	13,8 (9,3; 20,8)
Celkové přežití		
Počet případů, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Medián (měsíce) (95 % CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Poměr rizik (95 % CI)	0,92 (0,57; 1,47)	
Log-rank test p-hodnota ^d	0,7710	

BIRC = zaslepená nezávislá hodnotící komise; NE = nelze odhadnout; CI = interval spolehlivosti

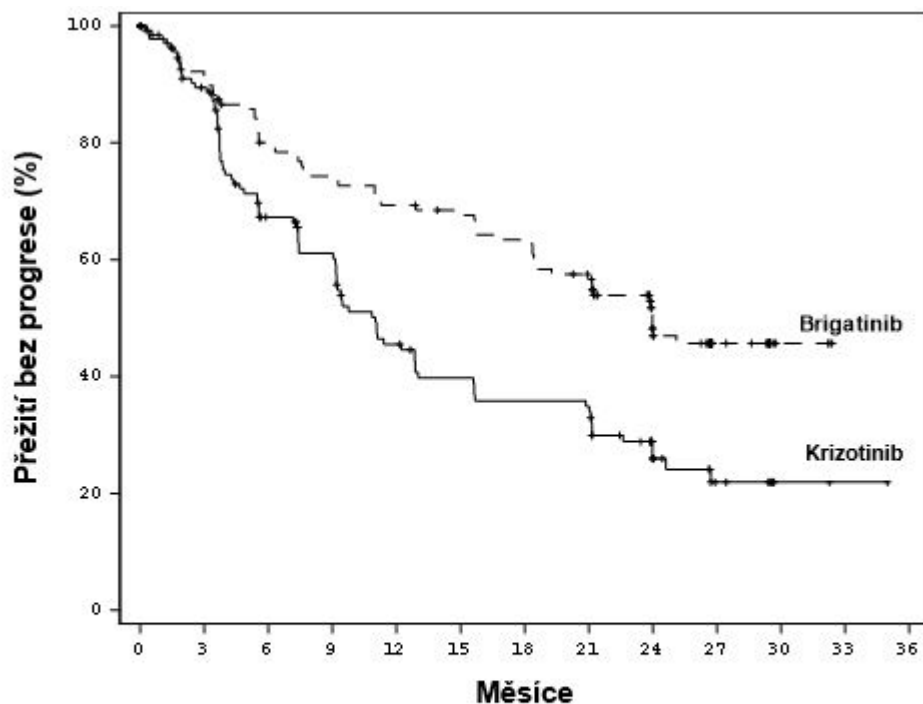
^a včetně 2 pacientů s paliativní radioterapií mozku

^b včetně 8 pacientů s paliativní radioterapií mozku

^c Stratifikováno podle přítomnosti metastáz iCNS ve výchozím stavu a předchozí chemoterapie pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění podle log-rank testu, respektive Cochran Mantel-Haenszelova testu

^d Podle Cochran Mantel-Haenszelova testu

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresse podle BIRC ve studii ALTA 1L



Počet ohrožených

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

Hodnocení BIRC intrakraniální účinnosti podle RECIST v1.1 u pacientů s mozkovými metastázami a pacientů s měřitelnými mozgovými metastázami (≥ 10 mm v nejdelším průměru) ve výchozím stavu je shrnuto v tabulce 5.

Tabulka 5: Intrakraniální účinnost hodnocená BIRC u pacientů ve studii ALTA 1L

Parametry účinnosti	Pacienti s měřitelnými mozgovými metastázami ve výchozím stavu	
	Alunbrig n = 18	Krizotinib n = 23
Výskyt potvrzených intrakraniálních objektivních odpovědí		
Respondéři, n (%) (95 % CI)	14 (77,8 %) (52,4; 93,6)	6 (26,1 %) (10,2; 48,4)
p-hodnota ^{a,b}	0,0014	
Úplná odpověď %	27,8 %	0
Částečná odpověď %	50 %	26,1 %
Trvání potvrzené intrakraniální odpovědi^c		
Medián (měsíce) (95 % CI)	NE (5,7; NE)	9,2 (3,9; 9,2)
	Pacienti s jakoukoliv mozkovou metastázou ve výchozím stavu	
	Alunbrig n = 47	Krizotinib n = 49
Výskyt potvrzené intrakraniální objektivní odpovědi		
Respondéři, n (%) (95 % CI)	31 (66 %) (50,7; 79,1)	8 (16,3 %) (7,32; 29,7)
p-hodnota ^{a,b}	< 0,0001	
Úplná odpověď %	44,7 %	4,1 %
Částečná odpověď %	21,3 %	12,2 %
Trvání potvrzené intrakraniální odpovědi^c		
Medián (měsíce) (95 % CI)	24 (16,9; NE)	9,2 (3,9; NE)
Intrakraniální PFS^d		
Počet pacientů s příhodou, n (%)	21 (44,7 %)	32 (65,3 %)
Progrese onemocnění, n (%)	21 (44,7 %) ^e	29 (59,2 %) ^f
Úmrtí, n (%)	0	3 (6,1 %)
Medián (v měsících) (95 % CI)	24 (13, NE)	5,6 (3,7, 7,5)
Poměr rizik (95 % CI)	0,31 (0,17; 0,56)	
Log-rank p-hodnota	< 0,0001	

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout

^a Stratifikováno podle přítomnosti před chemoterapií pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění podle log-rank testu, respektive Cochran Mantel-Haenszelova testu

^b Podle Cochran Mantel-Haenszelova testu

^c měřeno od data první potvrzené intrakraniální odpovědi do data progresse intrakraniálního onemocnění (nové intrakraniální léze, růst průměru intrakraniální cílové léze ≥ 20 % oproti hodnotě nadir (nejnižší naměřené hodnotě) nebo jednoznačná progresse intrakraniálních necílových lézí), úmrtí nebo cenzorování.

^d měřeno od data randomizace do data progresse intrakraniálního onemocnění (nové intrakraniální léze, růst průměru intrakraniální cílové léze ≥ 20 % oproti hodnotě nadir nebo jednoznačná progresse intrakraniálních necílových lézí), úmrtí nebo cenzorování.

^e včetně 1 pacienta s paliativní radioterapií mozku

^f včetně 2 pacientů s paliativní radioterapií mozku

ALTA

Bezpečnost a účinnost přípravku Alunbrig byla hodnocena v randomizované (1:1) otevřené multicentrické studii (ALTA) u 222 dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím ALK-pozitivním NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě krizotinibem. Kritéria způsobilosti umožňovala zařazení pacientů s dokumentovaným přeskupením ALK na základě overěného testu, stavu výkonnosti dle ECOG 0-2 a předchozí chemoterapie. Navíc byli zařazeni i pacienti s metastázami v centrální nervové soustavě (CNS), a to za předpokladu, že byli neurologicky stabilní a nevyžadovali zvyšující se dávku kortikosteroidů. Pacienti, kteří měli v anamnéze intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitidu indukovanou léky, byli vyloučeni.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání přípravku Alunbrig buď v dávce 90 mg jednou denně (režim 90 mg, n = 112), nebo v dávce 180 mg jednou denně s úvodním 7denním obdobím, kdy

užívali 90 mg jednou denně (režim 180 mg, n = 110). Medián doby sledování činil 22,9 měsíce. Randomizace byla stratifikována podle mozkových metastáz (přítomné, nepřítomné) a nejlepší předchozí odpovědi na léčbu krizotinibem (úplná nebo částečná odpověď, jakákoli jiná odpověď/není známo).

Hlavním sledovaným parametrem byla míra potvrzených objektivních odpovědí (ORR) podle kritérií pro hodnocení odpovědi na léčbu u solidních nádorů (RECIST v1.1) dle hodnocení zkoušejícího. K dalším sledovaným parametrům patřily potvrzená ORR dle hodnocení nezávislé hodnotící komise (IRC), doba do odpovědi, přežití bez progresu (PFS), trvání odpovědi (DOR), celkové přežití a intrakraniální ORR a intrakraniální DOR dle hodnocení IRC.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve studii ALTA byly medián věku 54 let (rozmezí 18 až 82; 23 % 65 a více), 67 % bělochů a 31 % Asiatů, 57 % žen, 36 % ECOG PS 0 a 57 % ECOG PS 1, 7 % ECOG PS 2, 60 % nekuřáků, 35 % bývalých kuřáků, 5 % současných kuřáků, 98 % stadium IV, 97 % adenocarcinomů a 74 % předchozích chemoterapií. Nejčastějšími místy výskytu mimohrudních metastáz byl mozek (69 %) (z toho 62 % již podstoupilo ozařování mozku), kosti (39 %) a játra (26 %).

Výsledky účinnosti z analýzy ALTA jsou shrnuty v tabulce 6 a Kaplan-Meierova křivka (KM) PFS dle hodnocení zkoušejícího je znázorněna na obrázku 2.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii ALTA (populace ITT)

Parametr účinnosti	Hodnocení zkoušejícího		Hodnocení nezávislé hodnotící komise (IRC)	
	režim 90 mg* n = 112	režim 180 mg† n = 110	režim 90 mg* n = 112	režim 180 mg† n = 110
Četnost objektivních odpovědí				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
CI‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Doba do odpovědi				
Medián (měsíce)	1,8	1,9	1,8	1,9
Trvání odpovědi				
Medián (měsíce)	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)
Přežití bez progresu				
Medián (měsíce)	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)
Celkové přežití				
Medián (měsíce)	29,5	34,1	NA	NA
95 % CI	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
Pravděpodobnost 12měsíčního přežití (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

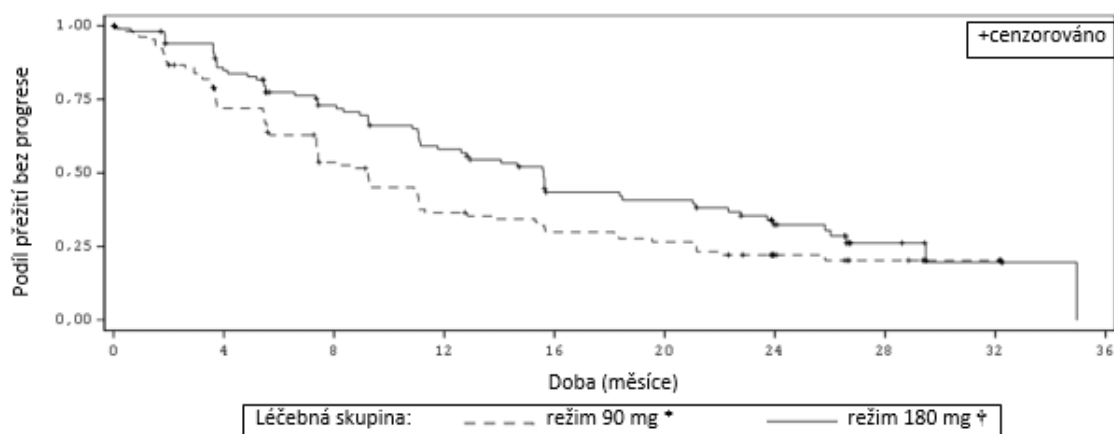
CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout; NA = neuplatňuje se

*režim 90 mg jednou denně

†180 mg jednou denně s úvodním 7denním obdobím s dávkou 90 mg jednou denně

‡Interval spolehlivosti v případě četnosti objektivních odpovědí dle hodnocení zkoušejícího je 97,5 % a v případě četnosti objektivních odpovědí dle hodnocení nezávislé hodnotící komise je 95 %

Obrázek 2: Systémové přežití bez progresu dle hodnocení zkoušejícího: Populace ITT podle léčebného ramene (ALTA)



Zkratky: ITT = populace s léčebným záměrem

Poznámka: Přežití bez progresu bylo definováno jako doba od zahájení léčby do data, kdy se poprvé projevila progresse onemocnění nebo úmrtí, podle toho, co nastane dříve.

*režim 90 mg jednou denně

†180 mg jednou denně s úvodním 7denním obdobím s dávkou 90 mg jednou denně

Hodnocení četnosti intrakraniálních objektivních odpovědí a doby trvání intrakraniální odpovědi dle nezávislé hodnotící komise u pacientů ze studie ALTA s měřitelnými mozkovými metastázami (≥ 10 mm v nejdelším průměru) ve výchozím stavu jsou shrnuta v tabulce 7.

Tabulka 7: Intrakraniální účinnost u pacientů s měřitelnými mozkovými metastázami ve výchozím stavu ve studii ALTA

Parametr účinnosti hodnocený nezávislou hodnotící komisí	Pacienti s měřitelnými mozkovými metastázami ve výchozím stavu	
	režim 90 mg* (n = 26)	režim 180 mg† (n = 18)
Četnost intrakraniálních objektivních odpovědí		
(%)	50 %	67 %
95 % CI	(30; 70)	(41; 87)
Míra kontroly intrakraniálního onemocnění		
(%)	85 %	83 %
95 % CI	(65; 96)	(59; 96)
Trvání intrakraniální odpovědi‡,		
Medián (měsíce)	9,4	16,6
95 % CI	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

% CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout

*režim 90 mg jednou denně

†180 mg jednou denně s úvodním 7denním obdobím s dávkou 90 mg jednou denně

‡K příhodám patří mimo jiné progresse intrakraniálního onemocnění (nové léze, nárůst průměru intrakraniální cílové léze ≥ 20 % od nejnižší hodnoty nebo jednoznačná progresse intrakraniálních necílových lézí) nebo úmrtí.

U pacientů s jakýmkoli mozkovými metastázami ve výchozím stavu činila míra kontroly intrakraniálního onemocnění 77,8 % (95 % CI 67,2 –86,3) v rameni s 90 mg (n = 81) a 85,1 % (95 % CI 75 –92,3) v rameni se 180 mg (n = 74).

Studie 101

V samostatné studii dávkování bylo 25 pacientům s ALK-pozitivním NSCLC, u kterých došlo k progresi při předchozí léčbě krizotinibem, podáván přípravek Alunbrig v dávce 180 mg jednou denně s úvodním 7denním obdobím s režimem 90 mg jednou denně. Z toho u 19 pacientů došlo k potvrzené zkoušejícím vyhodnocené objektivní odpovědi (76 %; 95 % CI: 55, 91) a KM odhad mediánu doby trvání odpovědi u těchto 19 respondérů byl 26,1 měsíců (95 % CI: 7,9, 26,1). KM medián PFS činil 16,3 měsíců (95 % CI: 9,2, NE) a 12měsíční pravděpodobnost celkového přežití činila 84,0 % (95 % CI: 62,8, 93,7).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Alunbrig u všech podskupin pediatrické populace s plicním karcinomem (malobuněčný a nemalobuněčný karcinom) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ve Studii 101 činil medián doby do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) po podání jednorázové perorální dávky brigatinibu (30 – 240 mg) pacientům 1–4 hodiny po podání dávky. Po jednorázové dávce a v ustáleném stavu byla systémová expozice úměrná dávce v dávkovém rozmezí 60–240 mg jednou denně. Po opakovaných dávkách byla pozorována mírná akumulace (geometrický průměr akumulčního poměru: 1,9 až 2,4). Geometrický průměr hodnoty C_{max} brigatinibu v ustáleném stavu při dávkách 90 mg a 180 mg jednou denně činil 552, respektive 1,452 ng/ml, a odpovídající hodnota $AUC_{0-\tau}$ činila 8,165, respektive 20,276 h·ng/ml. Brigatinib je substrátem transportních proteinů P-gp a BCRP.

U zdravých subjektů snížilo jídlo s vysokým obsahem tuku ve srovnání s celonočním lačněním hodnotu C_{max} brigatinibu o 13 % a nemělo žádný účinek na hodnotu AUC. Brigatinib lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

U brigatinibu dochází ke střední vazbě (91 %) na proteiny lidské plazmy a vazba nebyla závislá na koncentraci. Poměr koncentrace v krvi ke koncentraci v plazmě je 0,69. U pacientů, kterým byl podáván brigatinib v dávce 180 mg jednou denně, činil geometrický průměr zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) brigatinibu v ustáleném stavu 307 l, včetně mírné distribuce do tkání.

Biotransformace

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že brigatinib je metabolizován převážně enzymy CYP2C8 a CYP3A4 a v mnohem menší míře enzymem CYP3A5.

Po perorálním podání jedné 180 mg dávky [^{14}C]brigatinibu zdravým subjektům byly dvěma hlavními cestami metabolické clearance N-demethylace a konjugace s cysteinem. Do moči a stolice současně bylo vyloučeno 48 %, 27 %, respektive 9,1 % radioaktivní dávky ve formě nezměněného brigatinibu, N-desmethyl-brigatinibu (AP26123) a konjugátu brigatinibu s cysteinem. Hlavní cirkulující radioaktivní složkou byl nezměněný brigatinib (92 %) společně s AP26123 (3,5 %) a tento primární metabolit byl pozorován také *in vitro*. U pacientů v ustáleném stavu byla hodnota AUC AP26123 v plazmě < 10 % expozice brigatinibu. V *in vitro* testech kinázy a buněčných testech metabolit AP26123 inhiboval ALK přibližně s 3krát nižší účinností než brigatinib.

Eliminace

U pacientů, kterým byl podáván brigatinib v dávce 180 mg jednou denně, činil geometrický průměr zdánlivé clearance po perorálním podání (CL/F) brigatinibu v ustáleném stavu 8,9 l/h a průměrný plasmatický eliminační poločas činil 24h.

Brigatinib se vylučuje převážně stolicí. U šesti zdravých subjektů mužského pohlaví, kterým byla podána jednorázová perorální 180 mg dávka [¹⁴C]brigatinibu, bylo 65 % podané dávky zjištěno ve stolici a 25 % podané dávky v moči. Nezměněný brigatinib představoval 41 %, respektive 86 % celkové radioaktivity ve stolici a moči, přičemž zbytek byly metabolity.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika brigatinibu byla charakterizována u zdravých subjektů s normální funkcí jater (n = 9) a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Child-Pugha, n = 6), středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha, n = 6) nebo těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha, n = 6). Farmakokinetika brigatinibu u zdravých subjektů s normální funkcí jater byla podobná jako u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). Nevázaná hodnota AUC_{0-INF} byla o 37 % vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) než u zdravých subjektů s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Podle výsledků populačních farmakokinetických analýz je u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 ml/min) farmakokinetika brigatinibu podobná. Ve farmakokinetické studii byla nevázaná hodnota AUC_{0-INF} o 94 % vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min, n = 6) než u pacientů s normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min, n = 8) (viz bod 4.2).

Rasa a pohlaví

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že rasa a pohlaví nemá na farmakokinetiku brigatinibu žádný vliv.

Věk, tělesná hmotnost a koncentrace albuminu

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že tělesná hmotnost, věk a koncentrace albuminu nemají na farmakokinetiku brigatinibu žádný klinicky významný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologických studiích bezpečnosti s brigatinibem byl identifikován potenciál plicních účinků (změněná respirační rychlost; při 1–2násobku hodnoty C_{max} u člověka), kardiovaskulárních účinků (změněná tepová frekvence a krevní tlak; při 0,5násobku hodnoty C_{max} u člověka) a účinků na ledviny (snížená funkce ledvin; při 1 – 2,5násobku hodnoty C_{max} u člověka), ale nebyl naznačován žádný potenciál prodloužení QT ani účinků na neurologické funkce.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly ve studiích na zvířatech při expozici podobné expozici při klinickém podávání a které mohou být důležité pro klinické použití: gastrointestinální systém, kostní dřeň, oči, varlata, játra, ledviny, kosti a srdce. Tyto účinky byly obecně reverzibilní během období zotavení bez podávání přípravku, avšak významnými výjimkami byly účinky na oči a varlata, u nichž k zotavení nedošlo.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u opic byly zaznamenány změny plic (vakuolizované alveolární makrofágy) při hodnotě ≥ 0,2 násobku vyšší než je hodnota AUC u člověka, avšak tyto

změny byly minimální a byly podobné změnám hlášeným jako nálezy na pozadí u dříve neléčených opic a u těchto opic nebyl k dispozici žádný klinický důkaz respirační tísně.

S brigatinibem nebyly provedeny studie kancerogenity.

Brigatinib nebyl mutagenní *in vitro* v (Amesově) testu bakteriální reverzní mutace nebo chromozomálním aberačním testu na savčích buňkách, avšak mírně zvyšoval počet mikrojadér v testu za využití jadérek myši kostní dřevě. Mechanismus indukce mikrojadér spočíval v abnormální segregaci chromozomů (aneugenicitě), a nikoli v klastogenním účinku na chromozomy. Tento účinek byl pozorován přibližně při pětinasobku expozice u člověka při dávce 180 mg jednou denně.

Brigatinib může poškozovat fertilitu mužů. Ve studiích na zvířatech při opakované dávce byla pozorována testikulární toxicita. U potkanů byla zjištěna mimo jiné nižší hmotnost varlat, semenných váčků a prostaty a degenerace testikulárních tubulů, přičemž tyto účinky nebyly reverzibilní během období zotavení. U opic byla zjištěna mimo jiné snížená velikost varlat společně s mikroskopickými důkazy hypospermatogeneze, přičemž tyto účinky byly reverzibilní během období zotavení. Obecně lze říci, že tyto účinky na samčí pohlavní orgány u potkanů a opic se vyskytovaly při expozicích $\geq 0,2$ krát vyšších než je hodnota AUC pozorovaná u pacientů při dávce 180 mg jednou denně. V obecných toxikologických studiích u potkanů a opic nebyly pozorovány žádné zjevné nežádoucí účinky na samčí pohlavní orgány.

Ve studii embryofetálního vývoje, ve které byly březím samicím potkanů podávány denní dávky brigatinibu během organogeneze, byly pozorovány anomálie skeletu související s dávkou již při dávkách přibližně 0,7krát vyšších, než je expozice u člověka s hodnotou AUC při dávce 180 mg jednou denně. Byla zjištěna mimo jiné letalita embryí, zpomalený růst plodu a změny skeletu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Mastek

Makrogol

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Alunbrig 30 mg potahované tablety

3 roky

Alunbrig 90 mg potahované tablety

2 roky

Alunbrig 180 mg potahované tablety

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alunbrig 30 mg potahované tablety

Kulaté lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se širokým hrdlem a dvoudílným šroubovacím polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěným fólií, obsahující buď 60, nebo 120 potahovaných tablet, společně s jednou plastovou nádobkou z HDPE naplněnou vysoušedlem typu molekulového síta.

Průhledný za tepla tvarovatelný blistr z polychlorotrifluoretylenu (PCTFE) s tepelně aplikovatelnou krycí fólií laminovanou papírem v krabičce obsahující buď 28, 56, nebo 112 potahovaných tablet.

Alunbrig 90 mg potahované tablety

Kulaté lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se širokým hrdlem a dvoudílným šroubovacím polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěným fólií, obsahující buď 7, nebo 30 potahovaných tablet, společně s jednou plastovou nádobkou z HDPE naplněnou vysoušedlem typu molekulového síta.

Průhledný za tepla tvarovatelný blistr z polychlorotrifluoretylenu (PCTFE) s tepelně aplikovatelnou krycí fólií laminovanou papírem v krabičce obsahující buď 7, nebo 28 potahovaných tablet.

Alunbrig 180 mg potahované tablety

Kulaté lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se širokým hrdlem a dvoudílným šroubovacím polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěným fólií, obsahující 30 potahovaných tablet, společně s jednou plastovou nádobkou z HDPE naplněnou vysoušedlem typu molekulového síta.

Průhledný za tepla tvarovatelný blistr z polychlorotrifluoretylenu (PCTFE) s tepelně aplikovatelnou krycí fólií laminovanou papírem v krabičce obsahující 28 potahovaných tablet.

Balení pro zahájení léčby přípravkem Alunbrig 90 mg a 180 mg potahované tablety v lahvičce

Jedno balení se skládá z vnější krabičky a dvou vnitřních krabiček obsahujících:

- Alunbrig 90 mg potahované tablety
1 průhledný za tepla tvarovatelný blistr z polychlorotrifluoretylenu (PCTFE) s tepelně aplikovatelnou krycí fólií laminovanou papírem v krabičce obsahující 7 potahovaných tablet.
- Alunbrig 180 mg potahované tablety
3 průhledné za tepla tvarovatelné blistry z polychlorotrifluoretylenu (PCTFE) s tepelně aplikovatelnou krycí fólií laminovanou papírem v krabičce obsahující 21 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pacienty je nutno upozornit, aby nechali nádobku s vysoušedlem v lahvičce a nespolkli ji.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Alunbrig 30 mg potahované tablety

EU/1/ 18/1264/001	60 tablet v lahvičce
EU/1/ 18/1264/002	120 tablet v lahvičce
EU/1/ 18/1264/011	28 tablet v krabičce
EU/1/ 18/1264/003	56 tablet v krabičce
EU/1/ 18/1264/004	112 tablet v krabičce

Alunbrig 90 mg potahované tablety

EU/1/18/1264/005	7 tablet v lahvičce
EU/1/18/1264/006	30 tablet v lahvičce
EU/1/18/1264/007	7 tablet v krabičce
EU/1/18/1264/008	28 tablet v krabičce

Alunbrig 180 mg potahované tablety

EU/1/18/1264/009	30 tablet v lahvičce
EU/1/18/1264/0010	28 tablet v krabičce

Alunbrig Balení pro zahájení léčby

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tablet v krabičce
------------------	---

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. dubna 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Gwent
Tredegar
NP22 3AA
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Alunbrig na trh v jednotlivých členských státech se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným národním regulačním úřadem na obsahu a podobě edukačního programu, včetně způsobu komunikace, distribuce edukačních materiálů a dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby přístup k balíčku edukačních materiálů určeného pro zdravotnické odborníky měli ve všech členských státech, kde je přípravek Alunbrig registrován, všichni zdravotničtí pracovníci, kteří ho budou předepisovat a používat.

Informační karta pacienta

- **Tato informační karta pro pacienta má obsahovat:**

- výstražnou zprávu pro zdravotnické pracovníky, kteří ošetřují pacienty užívající přípravek Alunbrig za jakýchkoli okolností, včetně naléhavých případů;
- informaci, že léčba přípravkem Alunbrig může zvýšit riziko plicních onemocnění s časným nástupem (včetně intersticiálního plicního onemocnění a pneumonitidy);
- známky nebo příznaky bezpečnostních problémů a kdy vyhledat lékařskou pomoc;
- kontaktní údaje na lékaře, který předepisuje léčivý přípravek Alunbrig.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby se dále charakterizovala účinnost a bezpečnost brigatinibu při léčbě pacientů s ALK pozitivním NSCLC, musí držitel rozhodnutí o registraci předložit zprávu z klinické studie fáze III AP26113-13-301 porovnávající brigatinib versus krizotinib u pacientů s pokročilým ALK pozitivním NSCLC, kteří v minulosti neprodělali léčbu zaměřenou na ALK.	30. června 2021