

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, beyaz-beyazımsı, yuvarlak film kaplı tabletler.

Sitotoksik.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALUNBRIG (brigatinib), krizotinib ile önceden tedavi edilmiş Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)-pozitif ileri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALK Testi

ALK-pozitif KHDAK hastalarının seçimi için valide bir ALK tayini gereklidir. Brigatinib tedavisine başlamadan önce ALK-pozitif KHDAK hastalarının durumu belirlenmelidir.

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

Tedavi, klinik yarar sağlandığı sürece devam etmelidir.

Brigatinibin bir dozunun atlanması veya doz alımı sonrasında kusma meydana gelmesi durumunda, ilave bir doz uygulanmamalı ve bir sonraki brigatinib dozu planlanan zamanda alınmalıdır.

Doz ayarlaması

Bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağılı olarak dozun kesilmesi ve/veya azaltılması gerekebilir. Brigatinib doz azaltma seviyeleri Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1: Tavsiye Edilen Brigatinib 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, brigatinib kalıcı olarak kesilmelidir.

Eğer brigatinib advers reaksiyonlar dışında başka nedenler sebebiyle 14 gün veya daha uzun süre kesilirse; daha önceden tolere edilen doza artırmadan önce, tedaviye 90 mg/günlük dozda yeniden başlanmalıdır.

Advers reaksiyonların yönetimi için brigatinib doz modifikasyonlarına ilişkin tavsiyeler Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: Advers Reaksiyonlar için Tavsiye Edilen Brigatinib Doz Modifikasyonları

Advers reaksiyon	Şiddeti*	Doz modifikasyonu
İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)/pnömoni	1. derece	<ul style="list-style-type: none">Tedavinin ilk 7 günü içerisinde yeni pulmoner semptomlar meydana gelirse; Alunbrig başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir, İAH/pnömoniden şüphelenilirse 180 mg’a artırılmamalıdır.İlk 7 günlük tedaviden sonra yeni pulmoner semptomlar meydana gelirse, Alunbrig başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalıdır ve daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir.İAH/pnömoninin yeniden meydana gelmesi durumunda Alunbrig kalıcı olarak kesilmelidir.
	2. derece	<ul style="list-style-type: none">İlk 7 günlük tedaviden sonra yeni pulmoner semptomlar meydana gelirse, Alunbrig başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalıdır. Alunbrig bir sonraki düşük dozda devam ettirilmelidir (Tablo 1) ve ILD/pnömoniden şüphelenilirse 180 mg’a artırılmamalıdır.İlk 7 günlük tedaviden sonra yeni pulmoner semptomlar meydana gelirse, Alunbrig başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalıdır. İAH/pnömoniden şüphelenilirse Alunbrig bir sonraki düşük dozda devam ettirilmelidir (Tablo 1); aksi durumda aynı dozda devam ettirilmelidir.İAH/pnömoninin 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	<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.

	gerektirir, birden fazla antihipertansif tıbbi ürün veya daha önce kullanılan daha yoğun tedavi gerektirir)	
	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	3. derece CPK yüksekliği (>5.0 x normalin üst sınırı (NÜS))	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig derece ≤ 1 ($\leq 2.5 \times$ NÜS) veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra aynı dozda devam ettirilmelidir. 3. derece CPK yüksekliğinin tekrarlama durumu; Alunbrig derece ≤ 1 ($\leq 2.5 \times$ NÜS) veya başlangıç seviyesine iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
	4. derece CPK yüksekliği (>10.0 x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig derece ≤ 1 ($\leq 2.5 \times$ NÜS) 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 x 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 tekrarlama durumu; 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 ($\leq 1.5 \times$ NÜS) kadar iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.
Hepatotoksisite	Bilirubin ≤ 2 x NÜS ile aspartat transferaz (AST) veya alanin	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig başlangıç seviyesine ya da ≤ 3x NÜS'ye iyileşme olana kadar durdurulmalı, daha sonra Tablo 1'e göre bir sonraki daha düşük doz seviyesinde devam ettirilmelidir.

	aminotransferaz (ALT)'da Derece ≥ 3 yükselme (>5.0 x NÜS) Kolestaz veya hemoliz yokluğunda eşzamanlı total bilirubin yükselmesi > 2 x NÜS ile ALT veya AST'de Derece ≥ 2 yükselme (>3 x NÜS)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig tamamen 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 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 geri çekilmeli, 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. Tabletler ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

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 brigatinib doz ayarlaması gerekli değildir (hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 mL/dk/1.73 m²). Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR) < 30 mL/dk/1.73 m²) 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

(İAH)/pnömonit belirtisi teşkil edebilecek yeni veya kötüleşen solunum semptomları 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 brigatinib 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 brigatinibin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda brigatinib güvenliliği ve etkililiğine ilişkin sınırlı veriler yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını öne sürmektedir. 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 İAH/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.

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 kaçınılamadığı durumda, hastalarda daha sıklıkla takip edilmelidir. Şiddetli hipertansiyon (\geq derece 3) için;

brigatinib, hipertansiyon derece 1 veya başlangıç seviyesine iyileşene kadar geri durdurulmalıdır. Bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.)

Bradikardi

Alunbrig ile tedavi edilen hastalarda bradikardi meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Brigatinibin 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; brigatinib 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 (bkz. bölüm 4.8.). 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 Alunbrig dozunun azaltılması değerlendirilebilir veya Alunbrig kalıcı olarak kesilebilir (bkz. bölüm 4.2.).

Embriyo-fetal toksisite

Etki mekanizması ve hayvanlardaki bulgular esas alındığında; Alunbrig gebe kadınlara

uygulandığında ölümcül zarara neden olabilir. Alunbrig'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebe kadınlara fetüse olan potansiyel riskten bahsedilmelidir. 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. Doğum yapma potansiyeline sahip kadın partnerler ile erkeklere, tedavi sırasında ve son Alunbrig dozundan en az 3 ay sonra etkin kontrasepsiyon kullanımı tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.6.).

Bu tıbbi ürün laktöz 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

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 durumda; 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; brigatinib tedavisine, güçlü CYP3A inhibitörü başlatılmadan önce, tolere edilen dozda devam edilmelidir.

Orta dereceli CYP3A inhibitörleri (örn. diltiazem ve verapamil) 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

Güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım sırasında Alunbrig dozunun ayarlanması gerekli değildir.

P-gp ve BCRP inhibitörleri

P-gp ve BCRP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım sırasında Alunbrig dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Brigatinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ajanlar

CYP3A indükleyicileri

Bunlarla sınırlı olmamak üzere rifampin, karbamazepin, fenitoin, rifabutin, fenobarbital ve St. John's Wort dahil güçlü CYP3A indükleyicileri ile brigatinibin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Alunbrig; büyük ölçüde CYP3A ile metabolize edilen, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu nedenle, Alunbrig'in dar terapötik endekse 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

Alunbrig'in in vitro P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 ve MATE2K inhibitörüdür. Alunbrig'in P-gp substratları ile (örn. digoksin, dabigatran, kolşisin, pravastatin), BCRP (örn. metotreksat, rosuvastatin, sülfasalazin), OCT1, MAT1 ve MATE2K substratları ile eş zamanlı uygulanması, bu substratların plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Alunbrig dar terapötik endekse 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/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 brigatinib 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 brigatinib dozundan en az 3 ay sonra 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.). Brigatinibin 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.

Organogenez sırasında Alunbrig'in günlük dozları uygulanan gebe sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir embriyofetal gelişim çalışmasında; 12.5 mg/kg/gün kadar düşük dozlarda (180 mg/günde EAA ile insan maruziyetinin yaklaşık 0.7 katı) doz-ilişkili iskelet (tamamlanmamış kemikleşme, küçük kesici dişler) ve viseral anormallikler gözlenmiştir. 25 mg/kg/günlük dozda (180 mg/günlük dozda insan EAA'sının yaklaşık 1.26 katı) gözlemlenen malformasyonlar anazarka (jeneralize subkutan ödem), anoftalmi (gözlerin olmaması), ön ayak hiperfileksiyonu, küçük, kısa ve/veya bükülmüş bacak, çoklu erimiş kaynaşmış kaburga, bükülmüş skapula, omfalosel (bağırsakların göbek içine çıkıntı yapması) ve gastroşizis (karın duvarındaki bir defektten çıkıntı yapan bağırsaklar) ile birlikte lateral ventriküllerin orta dereceli bilateral dilatasyonunun viseral bulgularıdır.

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'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Klinik çalışmalarda görme bozukluğu, baş dönmesi ve yorgunluk gözlenmiştir. Alunbrig kullanırken hastaların bu tür semptomlar yaşaması durumunda, hastalara araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Bu bölümde açıklanan advers reaksiyonlar 2 klinik çalışmadan tanımlanmıştır:

- Çalışma 201 (ALTA): Daha önce krizotinib tedavisi sırasında progrese olmuş, ALK + KHDAK'lı ALUNBRIG ile tedavi edilen hastalar (N= 219) üzerinde yapılan randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışma. Hastalar; sürekli olarak günde bir kez 90 mg (90 mg'lık rejim) veya 90 mg'lık dozda 7 günlük bir tedavi sonrası günde 180 mg (180 mg'lık rejim) olacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir.
- Çalışma 101: İlerlemiş malignitesi olan hastalarda gerçekleştirilen açık etiketli, çok merkezli faz 1/2 doz artış/genişletme çalışması.

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

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi:

ALTA ve Çalışma 101'de tavsiye edilen doz rejiminde rapor edilen Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfına, tavsiye edilen terime ve görülme sıklığına göre listelenmiştir: (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: ALTA VE Çalışma 101’de Alunbrig ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen advers reaksiyonlar (Advers Reaksiyonlar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.0’e göre)

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi	Advers reaksiyonlar† Tüm dereceler	Advers reaksiyonlar Derece 3 – 4
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Pnömoni ^a 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 Platelet sayısında azalma	Lenfosit sayısında azalma
	Yaygın		APTT artışı) Anemi Nötrofil sayısında azalma
	Yaygın olmayan		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hiperglisemi Hiperinsülinemi ^b Hipofosfatemi İştah azalması Hipokalemi Hipomagnezemi Hiponatremi Hiperkalsemi	
	Yaygın		Hipofosfatemi Hiperglisemi Hiponatremi Hipokalemi İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın:	Uykusuzluk	
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın:	Baş ağrısı ^c Periferik nöropati ^d Baş dönmesi	
	Yaygın	Hafıza bozukluğu Disguzi	Periferik nöropati ^d Baş ağrısı ^c
Görme bozuklukları	Çok yaygın	Görme bozukluğu ^e	
	Yaygın		Görme bozukluğu ^e
Kardiyak bozukluklar	Yaygın	Taşikardi ^f Elektrokardiyogram QT uzaması Bradikardi ^g Palpitasyonlar	
	Yaygın olmayan		Elektrokardiyogram QT uzaması
Vasküler bozukluklar	Çok yaygın	Hipertansiyon	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Öksürük Dispne ^h (
	Yaygın	Pnömonit ⁱ	Pnömonit ⁱ Dispne ^h
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Lipaz artışı Bulantı	Lipaz artışı

		Diyare ^j Amilaz artışı Kusma Konstipasyon Karın ağrısı ^k Ağız kuruluğu Stomatit ^l	
	Yaygın	Dispepsi Flatulans	Amilaz artışı Karın ağrısı ^k
	Yaygın olmayan	Pankreatit	Bulantı 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 Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü ^m Prurit	
	Yaygın	Cilt kuruluğu Fotosensitivite reaksiyonu	Döküntü ^m Fotosensitivite reaksiyonu
	Yaygın olmayan		Cilt kuruluğu
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Kan CPK artışı Miyalji ⁿ Artralji Göğüs kafesinde ağrı	Kan CPK artışı
	Yaygın	Kollar ve bacaklarda ağrı Kas-iskelet sisteminde katılık	Kollar ve bacaklarda ağrı
	Yaygın olmayan		Miyalji ⁿ
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın	Kan kreatinin artışı	
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	Çok yaygın	Bitkinlik ^o Ödem ^p Pireksi	
	Yaygın	Ağrı Kardiyak olmayan göğüs ağrısı Göğüste rahatsızlık	Bitkinlik ^o
	Yaygın olmayan		Kardiyak olmayan göğüs ağrısı Pireksi
Araştırmalar	Yaygın	Kilo kaybı	
	Yaygın olmayan		Kilo kaybı

^a Atipik pnömoni, pnömoni, pnömoni, pnömoni aspirasyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu viral enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonunu, içerir.

^b Derece geçerli değildir.

^c Baş ağrısını, sinüs baş ağrısını, migren, tansiyon baş ağrısını içerir.

^d Parestezi, duyuşal periferik nöropati, disestezi, hiperestezi, hipoestezi, nevrojji, periferik nöropati, nörotoksiste, periferik motor nöropatisi, polinöropatiyi içerir.

^e Görsel derinlik algısının değişmesi, astenopi, katarakt, kazanılmış renk körlüğü, diplopi, glokom, göz içi basınç artışı, maküler ödem, fotofobi, fotopsi, retinal ödem, görme bulanıklığı, görme keskinliğinin azalması, görme alanı defekti, görme yetmezliği, vitroz yırtılma, vitroz flatör, geçici amorozu içerir.

^fTaşikardi, sinüs taşikardisini içerir.

^gBradikardi, sinüs bradikardisini içerir.

^hDispne, efor dispnesini içerir.

ⁱİnterstisyel akciğer hastalığını, pnömoniti içerir.

^jDiyare ve bulaşıcı diyareyi içerir.

^kAbdominal rahatsızlık hissi, abdominal distansiyon, karın ağrısı, karnın alt kısmında ağrı, karnın üst kısmında ağrı, epigastrik rahatsızlığı içerir.

^lAftöz stomatit, stomatit, aftöz ülser, ağız ülserleri, ağız mukozası kabarmasını içerir.

^mDermatit akneiform, eritem, ekfoliyatif döküntü, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü, dermatit, alerjik dermatit, jeneralize eritem, foliküler döküntü ve ürtikeri içerir.

ⁿKas-iskelet ağrısı, miyalji, kas spazmları, kas gerginliği, kas seğirmesi, kas-iskelet rahatsızlığını içerir.

^oAsteni, yorgunluğu içerir.

^pGöz kapağı ödemi, yüz ödemi, periferik ödem, periorbital ödem, yüz şişmesi, jeneralize ödem, periferik şişmeyi içerir.

+ Kimya ve hematoloji tetkik değişimleri ile ilgili advers reaksiyon terimlerine ait sıklık dereceleri, başlangıç çizgisinden tetkik değişim sıklığına dayanmaktadır.

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 (TÜFAM)'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

Brigatinibin 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, ROS1'i hedefleyen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bunların arasında, brigatinib en fazla ALK'ya karşı aktiftir. Brigatinib, *in vitro* ve *in vivo* tayinlerde ALK'nin otofosforilasyonunu 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.

Klinik olarak ulaşılan konsantrasyonlarda (≤ 500 nM); brigatinib, krizotinib dahil ALK inhibitörlerine direnç ile ilişkili EML4-ALK ve 17 mutant formu eksprese eden hücrelerin *in vitro* canlılığını inhibe etmiştir. Brigatinibe direnç ile ilişkili herhangi bir ALK mutasyonu gözlenmemiştir. Brigatinib; krizotinibde ilerleme gösteren hastalarda KHDAK tümörlerinde

tanımlanan G1202R ve L1196M mutasyonları dahil, EML4-ALK'nın çoklu mutant formlarına karşı *in vivo*da klinik olarak aktivite göstermiştir.

Brigatinib uygulaması; intrakraniyal olarak implante edilen ALK-eksenli bir tümör hücre hattına sahip farelerde antitümör aktivite ve uzatılmış sağkalım ile sonuçlanmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji

Çalışma 101'de, ilerlemiş malignanansili 123 hastada 30 mg ila 240 mg'lık günlük brigatinib dozu ile Alunbrig'in QT aralığını uzatma potansiyeli değerlendirildi. 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 göstermiştir.

Klinik Çalışmalar

Krizotinib ile Önceden Tedavi Edilmiş ALK-Pozitif İlerlemiş veya Metastatik KHDAK (ALTA, Çalışma 201)

Brigatinibin 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 ALK testine dayalı olarak belgelenen ALK pozitif, öncesinde kemoterapi almış, ECOG performans skoru 0-2 olan ve nörolojik olarak stabil ve kortikosteroid dozunda artış gerektirmeyen merkezi sinir sistemi (CNS) metastazları olan hastaların dahil edilmesine izin vermiştir. Pulmoner interstiyal hastalık veya ilaç ile ilişkili pnömoni geçmişi olan hastalar hariç tutulmuştur.

Hastalar; günde bir kez 90 mg (90 mg'lık rejim, n=112) veya günde 90 mg'lık dozda 7 günlük bir tedavi sonrası günde 180 mg (180 mg'lık rejim, n=110) brigatinib almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Medyan takip süresi 22.9 ay (aralık: 0.1 – 39.2) 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 süresini; progresyonsuz sağkalımı (PFS); yanıt süresini (DOR); genel sağkalımı, hayat kalitesini ve IRC tarafından değerlendirilen intrakraniyal ORR, intrakraniyal DOR ve intrakraniyal PFS'yi içermiştir. Her iki tedavi kolu arasında çalışma ölçüm sonuçlarının analizi tavsiye edilen dozu bildirmiştir.

ALTA'daki temel demografik özellikler ve hastalık özellikleri şu şekildedir (Tablo 7): medyan yaş 54 yaş (% 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, % 95 hiç sigara kullanmamış, % 98 Evre IV, % 97 adenokarsinom ve % 74 daha önce kemoterapi almış. Ekstratorasik metastazların en yaygın olduğu bölgelere % 69 beyin (% 62'si daha önce beyin için radyasyon almış), % 40 kemik ve % 26 karaciğer dahildir.

ALTA analizinden elde edilen etkililik sonuçları Tablo 8'de özetlenmektedir ve araştırmacı tarafından ve IRC-tarafından değerlendirilen sistemik PFS için Kaplan-Meier (KM) eğrileri sırasıyla Şekil 3 ve Şekil 4'te gösterilmektedir.

Tablo 7: ALTA'da Brigatinib ile Tedavi Edilen ALK-Pozitif Hastaların Demografik ve Hastalık Özellikleri

Özellik	90 mg/gün (n=112)	90 mg → 180 mg/gün (n=110)	Toplam (n=222)
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	50 (44.6)	46 (41.8)	96 (43.2)
Kadın	62 (55.4)	64 (58.2)	126 (56.8)
Yaş (yıl)			
Medyan (aralık)	51 (18 – 82)	57 (20 – 81)	54 (18 – 82)
İrk, n (%)			
Beyaz	72 (64.3)	76 (69.1)	148 (66.7)
Asyalı	39 (34.8)	30 (27.3)	69 (31.1)
Diğer	1 (0.9)	4 (3.6)	5 (2.3)
ECOG performans durumu, n (%)			
0	34 (30.4)	45 (40.9)	79 (35.6)
1	71 (63.4)	56 (50.9)	127 (57.2)
2	7 (6.3)	9 (8.2)	16 (7.2)
Sigara öyküsü, n (%)			
Hayır	71 (63.4)	63 (57.3)	134 (60.4)
Evet	40 (35.8)	47 (42.7)	87 (39.2)
Bilinmiyor	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Histoloji, n (%)			
Adenokarsinom	107 (95.5)	108 (98.2)	215 (96.8)
Skvamöz	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
Büyük hücreli	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Adenoskuamöz	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Mukoepidermoid	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Temeldeki beyin metastazları, n (%)			
Mevcut	80 (71.4)	74 (67.3)	154 (69.4)
Daha önce kemoterapi alımı, n (%)			
Evet	83 (74.1)	81 (73.6)	164 (73.9)
Daha önce krizotinibe en iyi yanıt, n (%)			
PR veya CR	71 (63.4)	73 (66.4)	144 (64.9)
Diğer yanıt veya bilinmiyor	41 (36.6)	37 (33.6)	78 (35.1)

Tablo 8: 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				
(%)	% 45.5	% 56.4	% 50.9	% 56.4
CI ^b	(34.8, 56.5)	(45.2, 67)	(41.3, 60.5)	(46.6, 65.8)
Yanıt süresi^c				
Medyan (ay)	1.8	1.9	1.8	1.9
Yanıt sürekliliği				
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

NE = tahmin edilebilir değildir; NA= Uygulanamaz

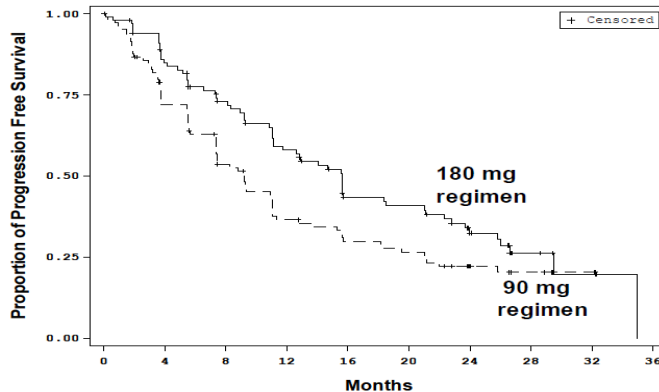
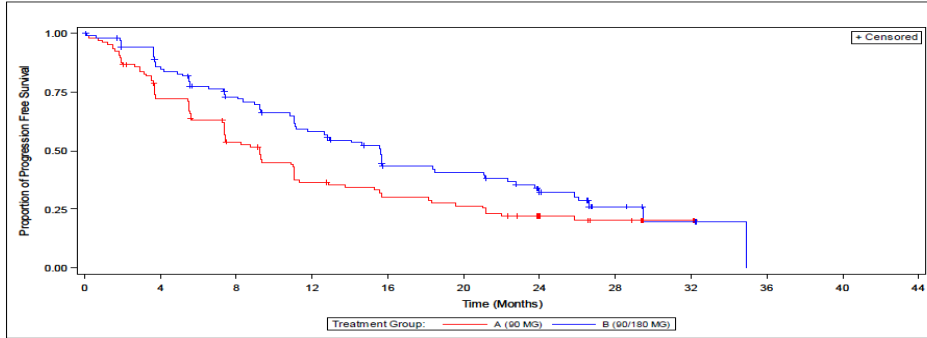
*Günde bir kez 90 mg'lık rejim

^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.

^cDoğrulanmış yanıtlayıcılarda

Şekil 3: Araştırmacının Değerlendirdiği Sistemik Progresyonsuz Sağkalım: Tedavi Kolu ile ITT Popülasyonu (ALTA)

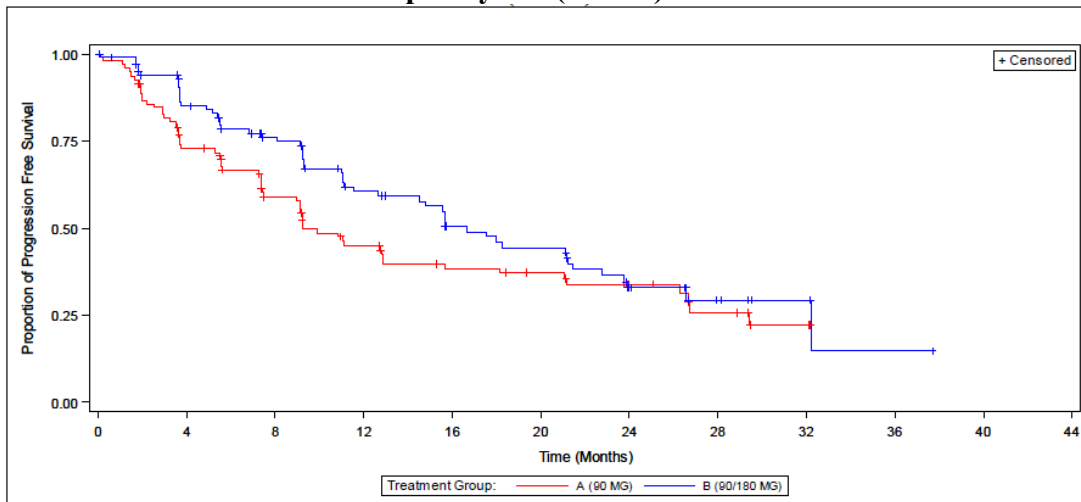


Number at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
A (90 MG)	112	72	51	34	27	24	13	8	3	0
B (180 MG)	110	82	64	50	33	31	18	6	3	0

Kısaltmalar: ITT = Tedavi amaçlı

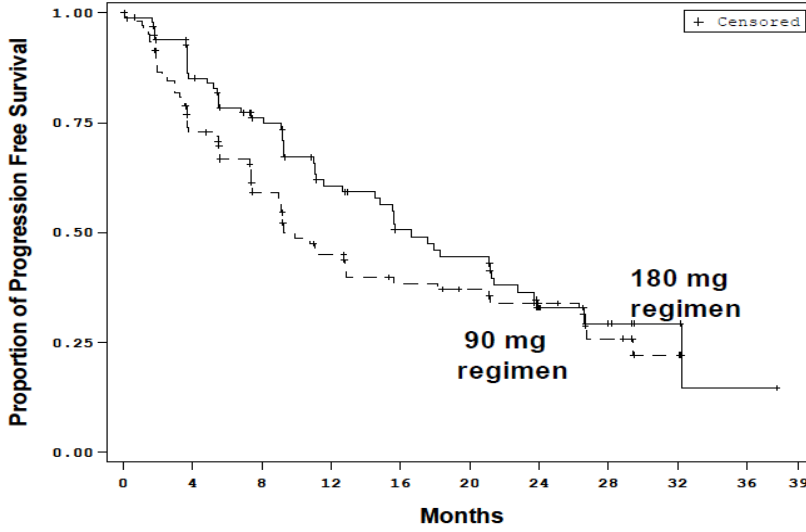
Not: Progresyonsuz sağkalım tedavinin başlangıcından, ilk olarak hangisinin meydana geldiğine bakılmaksızın hastalık progresyonunun ilk olarak kanıtlandığı veya ölüme kadar olan tarihe kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Şekil 4: IRC Tarafından Değerlendirilen Sistemik Progresyonsuz Sağkalım: Tedavi Kolu ile ITT Popülasyonu (ALTA)



Kısaltmalar: ITT = Tedavi amaçlı; IRC= Bağımsız Araştırma Komitesi

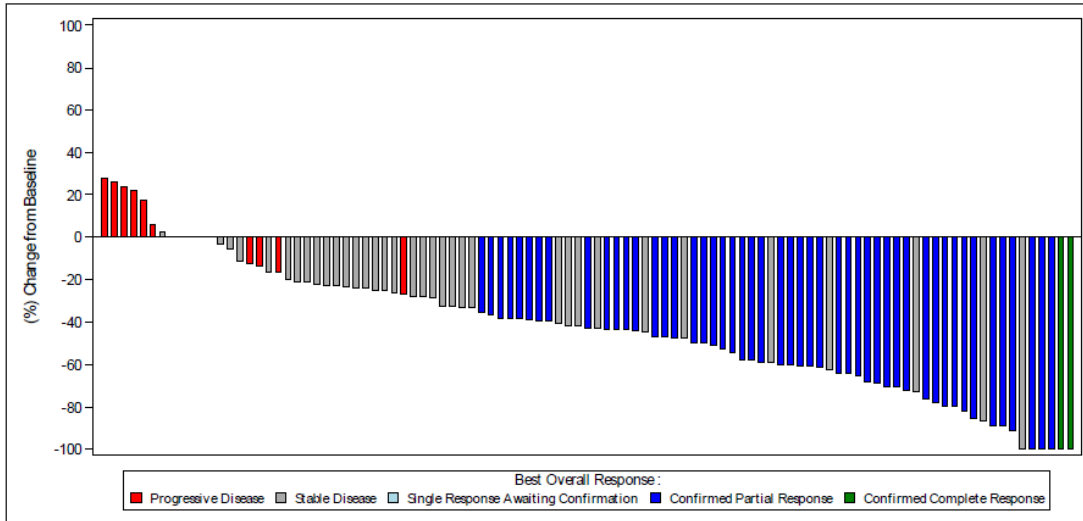
Not: Progresyonsuz sağkalım tedavinin başlangıcından, ilk olarak hangisinin meydana geldiğine bakılmaksızın hastalık progresyonunun ilk olarak kanıtlandığı veya ölüme kadar olan tarihe kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.



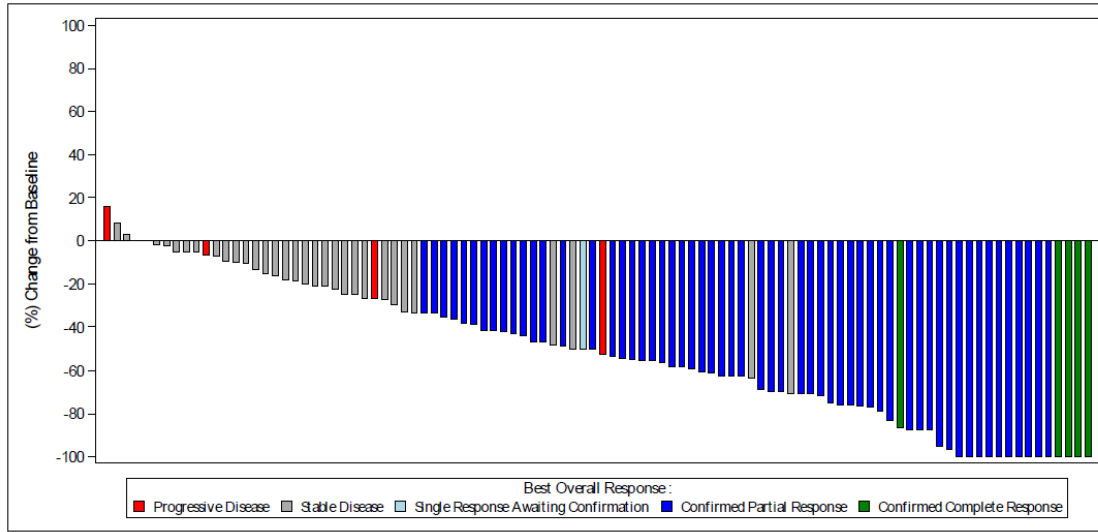
Number at Risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	39
A (90 MG)	112	73	52	37	28	24	14	9	4	0		
B (180 MG)	110	78	61	45	33	29	12	6	3	1		

ALTA’da, 222 hastanın 201 tanesi en az 1 değerlendirilebilir başlangıç-sonrası değerlendirme yaşamıştır. En uzun tümör çapının toplamında başlangıçtan maksimum azalmayı gösteren şelale modeli; brigatinib ile tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunun ALTA’da hem 90 mg hem de 180 mg rejimlerinde tümör yükünde bir azalma olduğunu göstermektedir (Şekil 5 ve Şekil 6).

Şekil 5: Araştırmacı Değerlendirmesine Dayalı Hastalarda Hedeflenen Lezyonlarda Başlangıçtan En İyi Yüzde Değişikliğinin Şelale Modeli (ALK-Pozitif KHDAK) – 90 mg Rejimi



Şekil 6: Araştırmacı Değerlendirmesine Dayalı Hastalarda Hedeflenen Lezyonlarda Başlangıçtan En İyi Yüzde Değişikliğinin Şelale Modeli (ALK-Pozitif KHDAK) – 180 mg Rejimi



Başlangıç tümör dokusu numuneleri katılan 222 hastanın 17'sinde değerlendirilmiştir. G1202R'nin sekonder ALK kinaz alanı mutasyonu olan bir hasta dahil, sekonder ALK kinaz alanı mutasyonu olan veya olmayan hastalarda yanıtlar gözlenmiştir.

ALTA'da başlangıçtaki ölçülebilir beyin metastazları (en uzun çap ≥ 10 mm) olan hastalardaki intrakraniyal ORR ve intrakraniyal yanıt sürekliliğinin IRC değerlendirmeleri Tablo 9'da özetlenmektedir.

Tablo 9: Çalışma 1 IRC-Değerlendirmeli Etkililik Parametrelerinde Başlangıçta Ölçülebilir Beyin Metastazı olan Hastalardaki İntrakraniyal 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)
İntrakraniyal objektif yanıt oranı		
(%)	% 50	% 66.7
%95 güven aralığı	(29.9, 70.1)	(41, 86.7)
İntrakraniyal hastalık kontrol oranı		
(%)	% 84.6	% 83.3
%95 güven aralığı	(65.1, 95.6)	(58.6, 96.4)
İntrakraniyal yanıt sürekliliği^b		
Medyan (ay)	9.4	16.6
%95 güven aralığı	(3.7, 24.9)	(3.7, NE)
Progresyonsuz sağkalım		
Medyan (ay)	11.1	18.5
%95 güven aralığı	(5.6, 23.7)	(4.9, 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.

ALTA'da, hastaların geneli, brigatinib ile tedavi süresince hayat kalitesinde (QOL) başlangıça nispeten pozitif değişiklikler deneyimlemişlerdir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC) Hayat Kalitesi Anketi (QLQ)-C30'un Küresel Sağlık Durumu/QOL skoru ile ölçülen ortalama QOL her iki doz grubunda, takip süreci boyunca (medyan: 22.9 ay) başlangıç ortalama

değerlerinin üzerinde sürdürülmüştür.

Çalışma 101

Çalışma 101’de, ALK-pozitif KHDAK’ı olan ve krizotinibde progresyon gösteren 25 hastaya 90 mg’lık dozda 7 günlük bir tedavi sonrası günde 1 defa 180 mg brigatinib uygulanmıştır. Bu hastaların 19’u araştırmacı değerlendirmesi ile doğrulanmış objektif bir yanıt göstermiştir (% 76; % 95 CI: 55, 91) ve 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Brigatinib 30 – 240 mg’lık tekli oral dozların uygulanmasını takiben; pik konsantrasyonu için medyan süre (T_{maks}), dozlama sonrası 1-4 saat aralığında değişmiştir. 90 mg ve 180 mg’lık günlük dozlarda brigatinibin geometrik ortalama (% CV) kararlı durum C_{maks} ’ı sırasıyla 552 (% 65) ve 1452 (% 60) ng/mL’dir ve ilgili EAA_{0-tau} 8165 (% 57) ve 20276 (% 56) h.ng/mL’dir. Tekli ve tekrarlı brigatinib dozlarından sonra, 60 mg – 240 mg/gün doz aralığı boyunca sistemik maruziyet doz orantısaldır. Tekrarlı dozlama sonra ortalama akümüülasyon oranı 1.9 – 2.4 olmuştur.

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.

Dağılım:

Brigatinib insan plazma proteinlerine % 91 oranında bağlanmıştır ve bağlanma konsantrasyona bağlı değildir. Kan-plazma konsantrasyonu oranı 0.69’dur. Oral olarak günde bir defa 180 mg brigatinib uygulanmasını takiben; kararlı durumda dağılımının görünür geometrik hacim ortalaması (V_z/F) 153 L’dir.

Biyotransformasyon:

İn 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. Değişmemiş brigatinib (% 92) ve primer metaboliti olan AP26123 (% 3.5) dolaşımdaki majör radyoaktif bileşenlerdir. Hastalarda; AP26123’ün kararlı durum EAA’sı brigatinib maruziyetinin % 10’undan az olmuştur. *In vitro*da, AP26123 metaboliti brigatinibden yaklaşık 3-kat daha düşük bir potens ile ALK’yı inhibe etmiştir.

Eliminasyon:

Günde bir defa 180 mg brigatinibin oral uygulamasını takiben; kararlı durumda brigatinibin görünür geometrik ortalama oral klerensi (CL/F), 13 L/saat ve ortalama plazma eliminasyon yarılanma süresi 24 saattir.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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/1.73 m²) olan hastalarda benzerdir. Bir farmakokinetik çalışmada; normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar (eGFR \geq 90 mL/dk/1.73 m², N=8) ile karşılaştırıldığında, şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR $<$ 30 mL/dk/1.73 m², N=8) olan hastalarda bağlanmamış EAA_{0-sonsuz} % 94 daha yüksek olmuştur (bkz. bölüm 4.2.).

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaş, cinsiyet, ırk:

Popülasyon farmakokinetik analizleri; yaş, cinsiyet veya ırkın brigatinib farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Brigatinib’le yapılan güvenlik 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) potansiyeli 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 dozlamamanın 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 göstermekteydi ve bu maymunlarda solunum rahatsızlığına dair herhangi bir klinik kanıt bulunmamıştır. Brigatinib ile karsinogenez 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 segregasyonudur (aneugenez) ve kromozomlar üzerinde klastojenik bir etkisi yoktur. Bu etki 180 mg/günlük dozda insan maruziyetinin yaklaşık 5 katında gözlemlenmiştir.

Brigatinib erkek fertilitasını bozabilir. Tekrarlı-doz hayvan çalışmalarında testiküler toksisite gözlemlenmiştir. Sıçanlardaki bulgular; düşük ağırlıklı testisler, seminal veziküller ve prostat bezini ve

testiküler túbüler dejenerasyonu içermektedir; bu etkiler, iyileşme dönemi boyunca geri dönüşümlü olmamıştır. Maymunlardaki bulgular; mikroskobik hipospermatogenez bulgusu ile birlikte testislerin boyutunun 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 EAA 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-fötal gelişim çalışmasında; günde bir kez 180 mg dozda insan maruziyetindeki EAA değerinin yaklaşık 0.7 katı gibi düşük dozlarda doza bağlı iskelet anormallikleri gözlenmiştir. Bulgular arasında embriyo-letalite, fötal 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)
Hidrofobik 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 ve 30 tablet; 1g 4A moleküler elek desikan içeren ve folyo indüksiyon kapama astarlı, iki parçalı vidalı kapaktan oluşan 60 cc yuvarlak, geniş ağızlı yüksek dansite polietilen (HDPE) şişelerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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
Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11
Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216 633 78 00
Faks: 0216 633 78 78

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