

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2021 № 301
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18553/01/01
UA/18553/01/02
UA/18553/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЛУНБРИГ®
(ALUNBRIG®)

Склад:

діюча речовина: brigatinib;

1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригаїнібу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (PH-102); натрію крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний гідрофобний; магнію стеарат (рослинного походження);

плівкова оболонка: Opadry II білий*.

* Склад Opadry II білого: тальк, поліетиленгліколь, спирт полівініловий, титану діоксид (E171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 30 мг: кругла, від білого до майже білого кольору з тисненням «U3» з одного боку та без тиснення з іншого боку;

таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 90 мг: овальна, від білого до майже білого кольору з тисненням «U7» з одного боку та без тиснення з іншого боку;

таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 180 мг: овальна, від білого до майже білого кольору з тисненням «U13» з одного боку та без тиснення з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригаїніб.

Код АТХ L01E D04.

Фармакологічні властивості.

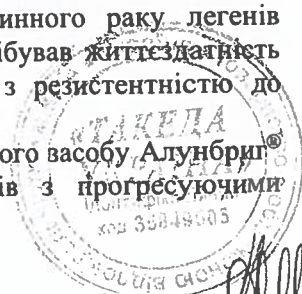
Фармакокінетика.

Механізм дії. Алунбриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-gos онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бригаїніб інгібував аутофосфорилування ALK і ALK-опосередковане фосфорилування низхідного сигнального білка STAT3.

В дослідженнях *in vitro* бригаїніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бригаїніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M.

Кардіоелектрофізіологія. У дослідженні 101 при застосуванні лікарського засобу Алунбриг® потенціал подовження інтервалу QT оцінювався у 123 пацієнтів з прогресуючими

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



злюкисними новоутвореннями після застосування бригаінібу в дозах від 30 мг до 240 мг один раз на добу. Максимальна середня зміна QTcF (інтервалу QT, скоригованого за формулою Фредеріція) від вихідного рівня становила менше 10 мс. Аналіз QT-експозиції не вказав на подовження інтервалу QTc, що залежить від концентрації.

Клінічна ефективність та безпека.

ALTA 1L. Безпеку та ефективність Алуібрігу® оцінювали в рандомізованому (1 : 1), відкритому багатоцентровому дослідженні ALTA 1L у 275 дорослих пацієнтів з прогресуючим ALK-позитивним НДКРЛ, які раніше не отримували цільову терапію ALK. Критерії відбору дозволяли зараховувати пацієнтів з підтвердженою транслокацією ALK на підставі результатів тестування місцевого стандарту та функціонального статусу (ФС) 0–2 за ECOG. У дослідження були включені пацієнти, які раніше пройшли не більше 1 курсу хіміотерапії місцевопоширеного або метастатичного раку. Неврологічно стабільні пацієнти з лікованими або нелікованими метастазами центральної нервової системи (ЦНС), включно з лептоменінгеальними метастазами, були також залучені. Пацієнти з наявністю в анамнезі інтерстиціальної хвороби легень, медикаментозного пневмоніту або променевого пневмоніту були виключені.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 для отримання Алуібрігу® в дозі 180 мг один раз на добу з 7-денною вступною фазою застосування дози 90 мг один раз на добу (N = 137) або кризотинібу в дозі 250 мг перорально двічі на добу (N = 138). Стратифікація була виконана за метастазами в мозку (присутність/відсутність) і попередньою хіміотерапією з приводу місцевопоширеного або метастатичного захворювання (так/ні).

Пацієнтам групи застосування кризотинібу, у яких спостерігалася прогресування захворювання, було запропоновано перехресне переведення до групи лікування Алуібрігом®. З усіх 121 пацієнта, які були рандомізовані до групи прийому кризотинібу та припинили досліджуване лікування до моменту остаточного аналізу, 99 (82 %) осіб отримували подальшу терапію ALK інгібіторами тирозинкінази. Вісімдесят (66 %) пацієнтів, рандомізованих до групи застосування кризотинібу, отримували подальше лікування Алуібрігом®, включно з 65 (54 %) особами, яких було переведено на інше лікування в дослідженні.

Головною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), що оцінювалася незалежним комітетом з оцінки в сліпому режимі (BIRC) з використанням критеріїв оцінки відповіді у пацієнтів із солідними пухлинами (RECIST, ред. 1.1). Додаткові показники результату, що оцінювалися BIRC, включали підтверджену частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), тривалість відповіді (ТВ), час до відповіді, частоту контролю захворювання (ЧКЗ), внутрішньочерепну ЧОВ, внутрішньочерепну ВБП та внутрішньочерепну ТВ. Наслідки, які оцінювали дослідники, включали ВБП та загальну виживаність.

Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання у випробуванні ALTA 1L: медіана віку 59 років (діапазон від 27 до 89; 32 % були віком становив 65 років і більше), 59 % належали до європеїдної раси, а 39 % — до монголоїдної раси, 55 % були жінками, 39 % мали ФС 0 за ECOG, а 56 % — ФС 1 за ECOG, 58 % ніколи не палили, 93 % мали захворювання IV стадії, 96 % мали аденокарциному, 30 % мали метастази в мозок на початковому рівні, 14 % раніше проходили променеву терапію головного мозку, а 27 % раніше отримували хіміотерапію. Ділянки позагрудного метастазування включали головний мозок (30 % пацієнтів), кістки (31 % пацієнтів) і печінку (20 % пацієнтів). Середня відносна інтенсивність дози Алуібрігу® становила 97 %, а кризотинібу — 99 %.

При первинному аналізі, проведеному при середній тривалості спостереження, яка становила 11 місяців, у групі застосування Алуібрігу®, в дослідженні ALTA 1L було досягнуто первинної кінцевої точки, а саме статистично значущого покращення показника ВБП за оцінкою BIRC.

Проміжний аналіз ефективності, визначений протоколом, станом на дату припинення збору даних 28 червня 2019 р. було проведено при медіані тривалості спостереження 24,9 місяця у групі застосування Алуібрігу®. Медіана ВБП за оцінкою BIRC в популяції ІТТ становила 24 місяці у групі застосування Алуібрігу® та 11 місяців у групі прийому кризотинібу (співвідношення ризиків 0,49 [95 % ДІ (0,35, 0,68)], p < 0,0001).

Нижче наведено результати остаточного аналізу, визначеного протоколом, з датою

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

отримання подальшої інформації від останнього пацієнта 29 січня 2021 р. при медіані подальшого спостереження 40,4 місяця у групі застосування Алунбригу®.

Таблиця 1: Результати оцінки ефективності, отримані у випробуванні ALTA IL (популяція ITT (популяція для оцінки всіх рандомізованих пацієнтів))

ТТГ (популяція для оцінки всіх рандомізованих пацієнтів)		
Показник ефективності	Алунбриг® N = 137	Кризотиніб N = 138
Медіана тривалості спостереження (місяців)	40,4 (діапазон: 0,0–52,4)	15,2 (діапазон: 0,1–51,7)
Первинні параметри ефективності		
ВБП (BIRC)		
Кількість пацієнтів з випадками, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Прогресуюче захворювання, n (%)	66 (48,2 %)ᵇ	88 (63,8 %)ᶜ
Смерть, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Медіана (місяці) (95% ДІ)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Співвідношення ризиків (95% ДІ)	0,48 (0,35, 0,66)	
Логрангове р-значенняᶜ	< 0,0001	
Вторинні параметри ефективності		
Підтверджений показник об'єктивної відповіді (BIRC)		
Респонденти, n (%) (95 % ДІ)	102 (74,5 %) (66,3, 81,5)	86 (62,3 %) (53,7, 70,4)
р-значенняᶜ,ᵈ	0,0330	
Повна відповідь,%	24,1 %	13,0 %
Часткова відповідь,%	50,4 %	49,3 %
Тривалість підтвердженої відповіді (BIRC)		
Медіана, місяці (95% ДІ)	33,2 (22,1, НО)	13,8 (10,4, 22,1)
Загальна виживаність		
Кількість випадків, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Медіана (місяці) (95% ДІ)	НО (НО, НО)	НО (НО, НО)
Співвідношення ризиків (95% ДІ)	0,81 (0,53, 1,22)	
Логрангове р-значенняᵈ	0,3311	
Загальна виживаність через 36 місяців	70,7 %	67,5 %

BIRC — Незалежний комітет з оцінки в сліпому режимі; НО — Не оцінюється; ДІ — Довірчий інтервал.

Результати у цій таблиці ґрунтуються на остаточному аналізі ефективності з датою отримання подальшої інформації від останнього пацієнта 29 січня 2021 р.

ᵃ Тривалість подальшого спостереження протягом всього дослідження.

ᵇ Включає 3 пацієнтів з паліативною променевою терапією мозку.

ᶜ Включає 9 пацієнтів з паліативною променевою терапією мозку.

ᵈ Стратифіковано за наявністю метастазів ЦНС на початковому рівні та попередньою хіміотерапією місцево поширеного або метастатичного захворювання для логарифмічного рангового тестування й тесту Кокрана – Мантеля – Хенселя, відповідно.

е За тестом Кокрана – Мантеля – Хенселя.

ᶜ Пацієнтам групи прийому кризотинібу, у яких спостерігалось прогресування захворювання, було запропоновано перехресне переведення до групи лікування Алунбригом®.

Таблиця 2: Оцінка BIRC внутрішньочерепної ефективності для пацієнтів з дослідження ALTA IL

Показник ефективності	Пацієнти з вимірюваними метастазами в головному мозку на початку терапії
-----------------------	--

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



	Алунбриг® N = 18	Кризотиніб N = 23
Підтверджений показник внутрішньочерепної об'єктивної відповіді		
Респонденти, n (%) (95 % ДІ)	14 (77,8%) (52,4, 93,6)	6 (26,1%) (10,2, 48,4)
p-значення ^{a,b}	0,0014	
Повна відповідь, %	27,8%	0
Часткова відповідь, %	50%	26,1%
Тривалість підтвердженої внутрішньочерепної відповіді ^c		
Медіана, місяці (95% ДІ)	27,9 (5,7, НО)	9,2 (3,9, НО)
	Пацієнти з будь-якими метастазами мозку на вихідному рівні	
	Алунбриг® N = 47	Кризотиніб N = 49
Підтверджений показник внутрішньочерепної об'єктивної відповіді		
Респонденти, n (%) (95 % ДІ)	31 (66%) (50,7, 79,1)	7 (14,3 %) (5,9, 27,2)
p-значення ^{a,b}	< 0,0001	
Повна відповідь, %	44,7%	2,0 %
Часткова відповідь, %	21,3 %	12,2%
Тривалість підтвердженої внутрішньочерепної відповіді ^c		
Медіана, місяці (95% ДІ)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, НО)
Внутрішньочерепна ВБП^d		
Кількість пацієнтів з випадками, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Прогресуюче захворювання, n (%)	27 (57,4 %)	32 (65,3 %)
Смерть, n (%)	0	3 (6,1%)
Медіана (місяці) (95% ДІ)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
Співвідношення ризиків (95% ДІ)	0,29 (0,17, 0,51)	
Логрангове р-значення	< 0,0001	

ДІ — довірчий інтервал, НО — не підлягає оцінюванню

Результати у цій таблиці ґрунтуються на остаточному аналізі ефективності з датою отримання подальшої інформації від останнього пацієнта 29 січня 2021 р.

^a Стратифіковано за наявністю попередньої хіміотерапії місцево-поширеного або метастатичного захворювання для логарифмічного рангового тестування й тесту Кокрана-Мантеля-Хенселя відповідно.

^b За тестом Кокрана-Мантеля-Хенселя.

^c Вимірюється від дати першої підтвердженої внутрішньочерепної відповіді до дати прогресування внутрішньочерепної хвороби (нові внутрішньочерепні ураження, зростання діаметру внутрішньочерепного ураження $\geq 20\%$ від найнижчого рівня, або однозначне прогресування внутрішньочерепних нецільових уражень) або смерть або цензурування.

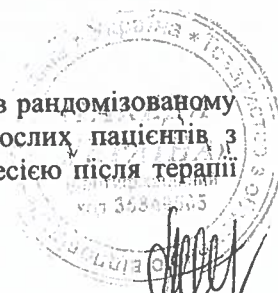
^d Вимірюється від дати рандомізації до дати прогресування внутрішньочерепної хвороби (нові внутрішньочерепні ураження, зростання діаметру внутрішньочерепного ураження $\geq 20\%$ від найнижчого рівня, або однозначне прогресування внутрішньочерепних нецільових уражень) або смерть або цензурування.

^e Включає 1 пацієнта з паліативною променевою терапією мозку.

^f Включає 3 пацієнтів з паліативною променевою терапією мозку.

ALTA. Безпеку та ефективність лікарського засобу Алунбриг® оцінювали в рандомізованому (1 : 1), відкритому багатоцентровому випробуванні ALTA у 222 дорослих пацієнтів з місцевопоширеним чи метастатичним ALK-позитивним НДКРЛ, з прогресією після терапії

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



кризотинібом. До дослідження залучали пацієнтів з підтвердженою перебудовою гена ALK за результатами валідованого тесту, з функціональним статусом 0–2 за ECOG і після попередньої хіміотерапії. Крім того, були включені пацієнти з метастазами в центральній нервовій системі (ЦНС) за умови, що вони були неврологічно стабільними і не потребували підвищення дози кортикостероїдів. Пацієнти з наявністю в анамнезі інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) або медикаментозного пневмоніту були виключені.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 для отримання лікарського засобу Алунбриг® в дозі 90 мг один раз на добу (схема з застосуванням дози 90 мг, N = 112) або 180 мг один раз на добу з 7-денною вступною фазою застосування дози 90 мг один раз на добу (схема з застосуванням дози 180 мг, N = 110). Середня тривалість спостереження становила 22,9 місяця. Стратифікація була виконана за метастазами в мозку (присутність/відсутність) і найкращою попередньою відповіддю на терапію кризотинібом (повна або часткова відповідь, будь-яка інша відповідь / невідома).

Головним критерієм ефективності була підтверджена частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), що оцінювалася дослідником з використанням критеріїв оцінки відповіді у пацієнтів з солідними пухлинами (RECIST, версія 1.1). Додаткові критерії ефективності включали підтверджену ЧОВ, яка оцінювалася незалежним оглядовим комітетом (НОК), час до настання відповіді, виживаність без прогресування (ВБП), тривалість відповіді (ТВ), загальна виживаність та внутрішньочерепна ЧОВ і внутрішньочерепна ТВ за оцінкою НОК.

Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання у випробуванні ALTA: середній вік 54 роки (діапазон від 18 до 82; 23 % були віком від 65 років), 67 % належали до європеоїдної раси, а 31 % — до монголоїдної раси, 57 % були жінками, 36 % мали ФС 0 за ECOG, а 57 % — ФС 1 ECOG, 7 % — ФС2 за ECOG, 60 % ніколи не палили, 35 % були колишніми курцями, 5 % курили, 98 % мали захворювання на стадії IV, 97 % мали аденокарциному, а 74 % раніше отримували хіміотерапію. Найбільш поширені екстраторакальні ділянки метастазування включали головний мозок у 69 % (з них 62 % пацієнтів отримали попереднє опромінення головного мозку), кістковий мозок у 39 % і печінку в 26 % випадків.

Результати ефективності, отримані у випробуванні ALTA, підсумовані в таблиці 1.

Таблиця 3. Результати ефективності, отримані у випробуванні ALTA (популяція всіх хворих, включаючи тих, що вибули та не отримали повний курс лікування (популяція ITT)):

Показник ефективності	Оцінка дослідника		Оцінка НОК	
	Схема 90 мг ¹ N=112	Схема 180 мг ² N=110	Схема 90 мг ¹ N=112	Схема 180 мг ² N=110
Частота об'єктивної відповіді				
(%)	46%	56%	51%	56%
ДІ ³	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Час до відповіді				
Медіана (місяці)	1,8	1,9	1,8	1,9
Тривалість відповіді				
Медіана (місяці)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% ДІ	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Виживаність без прогресування				
Медіана (місяці)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% ДІ	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Загальна виживаність				
Медіана (місяці)	29,5	34,1	НЗ	НЗ
95% ДІ	(18,2; НО)	(27,7; НО)	НЗ	НЗ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Handwritten signature

Ймовірність 12-місячної виживаності (%)	70,3%	80,1%	НЗ	НЗ
---	-------	-------	----	----

ДІ – довірчий інтервал, НО – не підлягає оцінюванню, НЗ – не застосовно.

¹ Схема 90 мг один раз на добу;

² 180 мг один раз на добу з 7-денною вступною фазою застосування дози 90 мг один раз на добу;

³ Довірчий інтервал для ЧОВ за оцінкою дослідника становить 97,5%, а для ЧОВ за оцінкою НОК – 95%.

Оцінки НОК внутрішньочерепної ЧОВ і тривалість внутрішньочерепної відповіді у пацієнтів у випробуванні ALTA з вимірюваними метастазами головного мозку (максимальний діаметр ≥ 10 мм) на вихідному рівні наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Ефективність у пацієнтів з вимірюваними метастазами головного мозку на вихідному рівні у випробуванні ALTA

Показник ефективності за оцінкою НОК	Пацієнти з вимірюваними метастазами в головному мозку на вихідному рівні	
	Схема 90 мг ¹ (N=26)	Схема 180 мг ² (N=18)
Частота об'єктивної відповіді при внутрішньочерепному ураженні		
(%)	50%	67%
95% ДІ	(30; 70)	(41; 87)
Частота контролю захворювання при внутрішньочерепному ураженні		
(%)	85%	83%
95% ДІ	(65; 96)	(59; 96)
Тривалість відповіді при внутрішньочерепному ураженні³,		
Медіана (місяці)	9,4	16,6
95% ДІ	(3,7; 24,9)	(3,7; НО)

ДІ – довірчий інтервал, НО – не підлягає оцінюванню.

¹ Схема 90 мг один раз на добу

² 180 мг один раз на добу з 7-денною вступною фазою застосування дози 90 мг один раз на добу

³ Випадки включають прогресування внутрішньочерепного захворювання (нові ураження, зростання діаметра внутрішньочерепного цільового ураження $\geq 20\%$ від найнижчого рівня або очевидне прогресування внутрішньочерепних нецільових уражень) або смерть.

У пацієнтів з будь-якими метастазами в мозку на початку дослідження частота контролю внутрішньочерепного захворювання становила 77,8% (95% ДІ 67,2 – 86,3) в групі дози 90 мг (N=81) і 85,1% (95% ДІ 75 – 92,3) в групі дози 180 мг (N=74).

Дослідження 101. В окремому дослідженні з підбором дози 25 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ, у яких сталося прогресування захворювання під час попереднього лікування кризотинібом, отримували лікарський засіб Алунбриг® в дозі 180 мг один раз на добу з 7-денною вступною фазою застосування дози 90 мг один раз на добу. З них 19 пацієнтів досягли підтвердженної об'єктивної відповіді за оцінкою дослідника (76 %; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 55, 91), а медіана тривалості відповіді за оцінкою за методом Каплана – Меєра серед 19 пацієнтів, які мали відповідь, становила 26,1 місяця (95 % ДІ: 7,9, 26,1). Медіана ВБП за оцінкою за методом Каплана – Меєра становила 16,3 місяця (95 % ДІ: 9,2, не оцінюється), а ймовірність 12-місячної виживаності – 84,0 % (95 % ДІ: 62,8, 93,7).

Діти.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

UKRAINE
Державний реєстр лікарських засобів
№ 35549105
[Signature]

Європейська агенція з лікарських засобів звільнила заявника від зобов'язання подати результати досліджень лікарського засобу Алунбриг® в усіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з карциномою легень (дрібноклітинною та недрібноклітинною карциномою) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Абсорбція. У дослідженні 101 після перорального прийому однократної дози бригаатинібу (30–240 мг) медіана часу до досягнення пікової концентрації (T_{max}) у пацієнтів становила 1–4 години після застосування. Після однократної дози та в рівноважному стані системна експозиція була пропорційна дозі в діапазоні доз 60–240 мг один раз на добу. При повторному застосуванні спостерігалось помірне накопичення (середнє геометричне коефіцієнта накопичення: від 1,9 до 2,4).

Середнє геометричне значення C_{max} бригаатинібу в рівноважному стані при застосуванні доз 90 мг та 180 мг один раз на добу становило 552 і 1452 нг/мл відповідно, а відповідні значення AUC_{0-t} становило 8165 і 20276 год·нг/мл відповідно. Бригатиніб є субстратом транспортних білків P-gp і BCRP.

У здорових осіб вживання їжі з великим вмістом жирів знижувало C_{max} бригаатинібу на 13 % без впливу на AUC порівняно з прийомом натще на ніч. Бригатиніб можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Бригатиніб помірно зв'язувався (91 %) з білками плазми людини, причому ступінь зв'язування не залежала від концентрації. Співвідношення концентрацій в крові та плазмі становить 0,69. У пацієнтів, які отримували бригаатиніб в дозі 180 мг один раз на добу, геометричний середній уявний об'єм розподілу (V_z/F) бригаатинібу в рівноважному стані становив 307 л, що свідчить про помірний розподіл в тканинах.

Біотрансформація. Дослідження *in vitro* показали, що бригаатиніб метаболізується головним чином під впливом CYP2C8 і CYP3A4 і меншою мірою — CYP3A5.

Після перорального прийому однократної дози 180 мг [^{14}C]бригатинібу здоровими особами N-деметилування і кон'югація цистеїну були двома основними шляхами метаболічного кліренсу. 48 %, 27 % і 9,1 % радіоактивної дози екскретувалось з сечею і калом разом у вигляді незміненого бригаатинібу, N-десметил-бригатинібу (AP26123) і цистеїнового кон'югату бригаатинібу відповідно.

Незмінений бригаатиніб був основним циркулюючим радіоактивним компонентом (92 %) разом з AP26123 (3,5 %). Крім того, в дослідженнях *in vitro* спостерігався первинний метаболіт. У пацієнтів в рівноважному стані AUC AP26123 в плазмі становило < 10 % експозиції бригаатинібу. В кіназних та клітинних аналізах *in vitro* метаболіт AP26123 інгібував ALK з приблизно в 3 рази нижчою активністю, ніж бригаатиніб.

Виведення. У пацієнтів, які отримували бригаатиніб в дозі 180 мг один раз на добу, середнє геометричне значення перорального кліренсу (CL/F) бригаатинібу в рівноважному стані становило 8,9 л/год, а медіана періоду напіввиведення з плазми становила 24 години.

Первинний шлях екскреції бригаатинібу — з калом. У шести здорових осіб чоловічої статі, які отримали однократну пероральну дозу 180 мг [^{14}C]бригатинібу, 65 % прийнятої дози виводилось з калом, а 25 % — з сечею. На незмінений бригаатиніб припадає 41 % і 86 % загальної радіоактивності в калі та сечі відповідно, а залишки є метаболітами.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції печінки. Фармакокінетику бригаатинібу вивчали у здорових осіб з нормальною функцією печінки (N = 9) і пацієнтів з легким порушенням функції печінки (клас А за шкалою Чайлда — П'ю, N = 6), помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда — П'ю, N = 6) або тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю, N = 6).

Між здоровими особами з нормальною функцією печінки та пацієнтами з легким (клас А за шкалою Чайлда — П'ю) або помірним (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) порушенням функції печінки не було відзначено відмінностей у фармакокінетиці бригаатинібу. Значення AUC_{0-inf} незв'язаного засобу було на 37 % вищим у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) порівняно зі здоровими особами з нормальною функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Порушення функції нирок. Дані популяційного фармакокінетичного аналізу вказують на те, що між пацієнтами з нормальною функцією нирок та пацієнтами з легким чи помірним порушенням функції нирок [розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 30 мл/хв) немає відмінностей у фармакокінетиці бригаінібу. У фармакокінетичному дослідженні значення $AUC_{0-\infty}$ незв'язаного засобу було на 94 % вищим у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл/хв, N = 6) у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв, N = 8)] (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Раса і стать. Дані популяційного фармакокінетичного аналізу вказують на те, що раса і стать не мають впливу на фармакокінетику бригаінібу.

Вік, маса тіла та концентрації альбуміну. Дані популяційного фармакокінетичного аналізу вказують на те, що вік, маса тіла та концентрації альбуміну не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику бригаінібу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Алунбриг® у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK.

Алунбриг® у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунбриг®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Засоби, які можуть підвищувати концентрації бригаінібу в плазмі крові

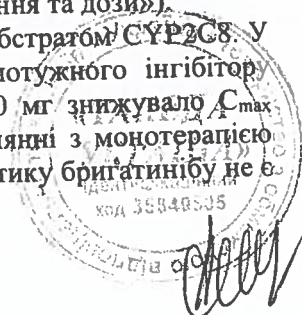
Інгібітори CYP3A. Дослідження *in vitro* показали, що бригаініб є субстратом CYP3A4/5. У здорових осіб супутнє застосування повторних доз ітраконазолу, потужного інгібітору CYP3A, 200 мг двічі на добу з бригаінібом в однократній дозі 90 мг підвищувало C_{max} бригаінібу на 21 %, площу під фармакокінетичною кривою $AUC_{0-\infty}$ на 101 % (у 2 рази) і AUC_{0-120} на 82 % (менш ніж у 2 рази) у порівнянні з монотерапією бригаінібом в дозі 90 мг на добу. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Алунбриг® з потужними інгібіторами CYP3A, включаючи деякі противірусні засоби (наприклад, індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір), макролідні антибіотики (наприклад, кларитроміцин, телітроміцин, тролеандомицин), протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол, вориконазол) і нефазодон. Якщо одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A не можна уникнути, дозу лікарського засобу Алунбриг® слід знизити приблизно на 50 % (тобто з 180 мг до 90 мг або з 90 мг до 60 мг). Після припинення застосування потужного інгібітору CYP3A слід поновити лікування препаратом Алунбриг® в дозі, яка добре переносилась до початку терапії потужним інгібітором CYP3A.

Фізіологічно обґрунтоване моделювання фармакокінетики продемонструвало, що помірні інгібітори CYP3A (наприклад, дилтіазем і верапаміл) можуть збільшувати площу під фармакокінетичною кривою (AUC) бригаінібу приблизно на 40 %. При застосуванні лікарського засобу Алунбриг® в комбінації з помірними інгібіторами CYP3A корекція дози не потрібна. Якщо Алунбриг® застосовується одночасно з помірними інгібіторами CYP3A, пацієнти мають знаходитись під ретельним наглядом.

Слід уникати вживання грейпфрута або грейпфрутового соку, оскільки це може підвищити концентрацію бригаінібу в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори CYP2C8. Дослідження *in vitro* показали, що бригаініб є субстратом CYP2C8. У здорових осіб супутнє застосування повторних доз гемфіброзилу, потужного інгібітору CYP2C8, 600 мг двічі на добу з бригаінібом в однократній дозі 90 мг знижувало C_{max} бригаінібу на 41 %, $AUC_{0-\infty}$ на 12 % і AUC_{0-120} на 15 % у порівнянні з монотерапією бригаінібом в дозі 90 мг на добу. Ефект гемфіброзилу на фармакокінетику бригаінібу не в

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



клінічно значущим, а механізм зниження експозиції бригаінібу невідомий. При супутньому застосуванні з потужними інгібіторами CYP2C8 корекція дози не потрібна.

Інгібітори P-гр і BCRP. Дослідження *in vitro* показали, що бригаініб є субстратом P-глікопротеїну (P-гр) і білка резистентності до раку молочної залози (BCRP). Враховуючи те, що бригаініб проявляє високу розчинність і високу проникність, інгібування P-гр і BCRP не призводить до клінічно значущих змін у системній експозиції бригаінібу. При супутньому застосуванні Алунбригу® з інгібіторами P-гр і BCRP корекція дози не потрібна.

Засоби, які можуть знижувати концентрацію бригаінібу в плазмі крові

Індуктори CYP3A. У здорових осіб супутнє застосування повторних доз рифампіцину, потужного індуктора CYP3A, 600 мг двічі на добу з бригаінібом в однократній дозі 180 мг знижувало C_{max} бригаінібу на 60 %, AUC_{0-INF} на 80 % (у 5 разів) і AUC_{0-120} на 80 % (у 5 разів) у порівнянні з монотерапією бригаінібом в дозі 180 мг на добу. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Алунбриг® з потужними індукторами CYP3A, включаючи рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, рифабутин, фенобарбітал і звіробій.

Фізіологічно обґрунтоване моделювання фармакокінетики продемонструвало, що помірні індуктори CYP3A можуть зменшувати площу під фармакокінетичною кривою (AUC) бригаінібу приблизно на 50 %. Слід уникати одночасного застосування Алунбригу® з помірними індукторами CYP3A, включаючи, поміж інших, ефавіренз, модафініл, бозентан, етравірин і нафцилін. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування помірних індукторів CYP3A, дозу Алунбригу® можна збільшити з кроком 30 мг після 7 днів лікування поточною дозою Алунбригу® відповідно до переносимості максимум до дворазової дози Алунбригу®, яка була переносимою до початку введення помірного індуктора CYP3A. Після відміни помірного індуктора CYP3A застосування Алунбригу® слід відновити у дозі, яка була переносимою до початку застосування помірного індуктора CYP3A.

Засоби, плазмові концентрації яких можуть змінюватися під впливом бригаінібу

Субстрати CYP3A. Дослідження на гепатоцитах *in vitro* показали, що бригаініб є індуктором CYP3A4. У пацієнтів з раком одночасне застосування кількох добових доз 180 мг Алунбригу® з разовою пероральною дозою 3 мг мідазоламу, чутливого субстрату CYP3A, знижувало C_{max} мідазоламу на 16 %, AUC_{0-INF} на 26 % та AUC_{0-last} на 30 % у порівнянні з відповідними показниками при застосуванні тільки пероральної дози 3 мг мідазоламу. Бригаініб може знижувати плазмові рівні одночасно застосовуваних лікарських засобів, які метаболізуються головним чином під впливом CYP3A. Тому слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Алунбриг® із субстратами CYP3A з вузьким терапевтичним діапазоном (такими як альфентаніл, фентаніл, хінідин, циклоспорин, сиролімус, такролімус), оскільки їх ефективність може зменшитись.

Алунбриг® також може індукувати інші ферменти і транспортери (наприклад, CYP2C, P-гр) за допомогою тих самих механізмів, що відповідають за індукування CYP3A (наприклад, активацію прегнан-Х-рецептора).

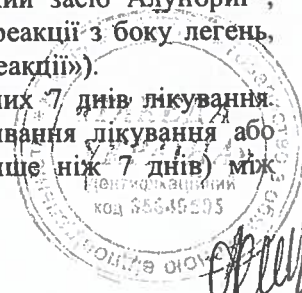
Субстрати транспортерів. Одночасне застосування бригаінібу з субстратами P-гр (наприклад, дигоксином, дабігатраном, колхіцином, правастатином), білком резистентності до раку молочної залози (BCRP) (наприклад, метотрексатом, розувастатином, сульфасалазином), транспортером органічних катіонів 1 (OCT1), білком екструзії лікарських засобів і токсинів 1 (MATE1) і 2K (MATE2K) може збільшити концентрації цих засобів у плазмі крові. При одночасному застосуванні Алунбригу® із субстратами цих транспортерів з вузьким терапевтичним діапазоном (такими як дигоксин, дабігатран, метотрексат) пацієнти мають знаходитись під ретельним наглядом.

Особливості застосування.

Побічні реакції з боку легень. У пацієнтів, які отримують лікарський засіб Алунбриг®, можуть виникати тяжкі, небезпечні для життя та смертельні побічні реакції з боку легень, включно з тими, що вказують на ІХЛ/пневмоніт (див. розділ «Побічні реакції»).

Більшість побічних реакцій з боку легень виникали протягом перших 7 днів лікування. Побічні реакції з боку легень 1–2-го ступеня зникали після переривання лікування або модифікації дози. Літній вік і більш короткий проміжок часу (менше ніж 7 днів) між

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



останньою дозою кризотинібу і першою дозою лікарського засобу Алунбриг® асоціювалися зі збільшенням частоти виникнення таких побічних реакцій з боку легень. Ці фактори слід враховувати при призначенні терапії лікарським засобом Алунбриг®. Пацієнти з наявністю в анамнезі ІХЛ або медикаментозного пневмоніту були виключені з опорних досліджень.

У деяких пацієнтів пневмоніт виник пізніше під час лікування препаратом Алунбриг®.

Пацієнти потребують спостереження щодо появи нових симптомів або загострення симптомів з боку органів дихання (задишки, кашлю тощо), особливо в перший тиждень лікування. Стан будь-якого пацієнта, у якого на фоні загострення симптомів з боку органів дихання спостерігаються ознаки пневмоніту, вимагає негайного дослідження. Якщо виникає підозра на наявність пневмоніту, застосування Алунбригу® слід призупинити і оцінити стан пацієнта з метою виявлення інших причин розвитку симптомів (наприклад, легеневої емболії, прогресування пухлини та інфекційної пневмонії). Дозу слід модифікувати відповідним чином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Артеріальна гіпертензія. У пацієнтів, які отримують Алунбриг®, були зареєстровані випадки артеріальної гіпертензії (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час лікування препаратом Алунбриг® слід регулярно вимірювати артеріальний тиск. Артеріальну гіпертензію необхідно лікувати відповідно до стандартних рекомендацій з контролю артеріального тиску. Частоту серцевих скорочень слід вимірювати частіше, якщо не можна уникнути одночасного застосування лікарського засобу, що викликає брадикардію. У разі розвитку тяжкої гіпертензії (3-го ступеня чи більше) застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення гіпертензії до 1-го ступеня чи вихідного рівня. Дозу слід модифікувати відповідним чином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Брадикардія. У пацієнтів, які отримують Алунбриг® (див. розділ «Побічні реакції»), були зареєстровані випадки брадикардії. Слід з обережністю застосовувати Алунбриг® в комбінації з іншими препаратами, які здатні спричинити брадикардію. Необхідно регулярно вимірювати частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск.

Якщо виникає симптоматична брадикардія, слід призупинити лікування препаратом Алунбриг® і оцінити дію супутніх лікарських засобів, які здатні спричинити брадикардію. Після відновлення слід відповідно модифікувати дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку небезпечної для життя брадикардії, якщо не виявлено жодного супутнього лікарського засобу, що сприяє розвитку брадикардії, або у випадку рецидиву, лікування препаратом Алунбриг® слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення зору. У пацієнтів, які отримують Алунбриг®, були зареєстровані випадки порушення зору (див. розділ «Побічні реакції»). Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про будь-які порушення зору. У разі появи нових симптомів чи загострення тяжких симптомів з боку органів зору слід розглянути можливість офтальмологічного огляду та зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК). У пацієнтів, які отримують Алунбриг®, були зареєстровані випадки підвищення рівня КФК (див. розділ «Побічні реакції»). Слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про будь-які випадки незрозумілого болю у м'язах, чутливості чи слабкості. Під час лікування препаратом Алунбриг® слід регулярно вимірювати рівень КФК. Якщо підвищення рівня КФК значуще і якщо це пов'язано з болем у м'язах або слабкістю, застосування лікарського засобу Алунбриг® слід призупинити і модифікувати дозу відповідним чином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Підвищення рівнів ферментів підшлункової залози. У пацієнтів, які отримують Алунбриг®, були зареєстровані випадки підвищення рівнів амілази та ліпази (див. розділ «Побічні реакції»). Під час лікування препаратом Алунбриг® слід регулярно вимірювати рівні амілази та ліпази. У разі значного відхилення лабораторних показників застосування лікарського засобу Алунбриг® слід призупинити і модифікувати дозу відповідним чином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гепатотоксичність. У пацієнтів, які отримують Алунбриг®, були зареєстровані випадки підвищення рівнів печінкових ферментів [аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)] та білірубіну (див. розділ «Побічні реакції»). До початку терапії лікарським засобом Алунбриг® слід перевірити функцію печінки, включаючи

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

визначення рівнів АСТ, АЛТ та загального білірубіну, а потім проводити ці дослідження кожні два тижні протягом перших 3 місяців лікування. Надалі слід періодично проводити ці аналізи. У разі значного відхилення лабораторних показників лікування слід призупинити і модифікувати дозу відповідним чином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гіперглікемія. У пацієнтів, яким застосовували Алунбриг®, були зареєстровані випадки підвищення рівня глюкози в сироватці крові. До початку терапії лікарським засобом Алунбриг® слід перевірити рівень концентрації глюкози натще в сироватці крові та періодично виконувати це дослідження в ході лікування.

За необхідності слід ініціювати або оптимізувати антигіперглікемічне лікування. Якщо не вдається досягти належного гіперглікемічного контролю за допомогою оптимальної медикаментозної корекції, застосування лікарського засобу Алунбриг® слід призупинити до досягнення гіперглікемічного контролю: після відновлення можна розглянути зниження дози, як описано в таблиці 5, або припинити застосування препарату Алунбриг® назавжди.

Взаємодія лікарських засобів. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Алунбриг® з потужними інгібіторами CYP3A. Якщо одночасного застосування сильних інгібіторів CYP3A не можна уникнути, дозу препарату Алунбриг® слід знизити з 180 мг до 90 мг або з 90 мг до 60 мг. Після припинення застосування сильного інгібітору CYP3A, слід поновити лікування препаратом Алунбриг® в дозі, яка добре переносилась до початку терапії сильним інгібітором CYP3A.

Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Алунбриг® з сильними та помірними індукторами CYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування помірних індукторів CYP3A, дозу Алунбригу® можна збільшити з кроком 30 мг після 7 днів лікування поточною дозою Алунбригу® відповідно до переносимості максимум до дворазової дози Алунбригу®, яка була переносимою до початку введення помірного індуктора CYP3A. Після відміни помірного індуктора CYP3A застосування Алунбригу® слід відновити у дозі, яка була переносимою до початку застосування помірного індуктора CYP3A.

Фоточутливість та фотодерматоз.

У пацієнтів, які приймали Алунбриг®, спостерігалася фоточутливість до сонячного світла (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати уникати тривалого перебування на сонці під час застосування Алунбригу® та протягом не менше 5 днів після припинення лікування. Під час перебування на відкритому повітрі пацієнтам слід рекомендувати носити головний убір та захисний одяг, а також використовувати сонцезахисний крем широкого спектра дії ультрафіолету А (UVA)/ ультрафіолету В (UVB) та бальзам для губ (SPF $\geq$ 30) для захисту від потенційних сонячних опіків. При тяжких реакціях фоточутливості ($\geq$ 3 ступеня) Алунбриг® слід відмінити. Дозу слід відповідно модифікувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фертильність. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективну негормональну контрацепцію під час лікування препаратом Алунбриг® і протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози. Чоловікам, які мають партнерок репродуктивного віку, слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Алунбриг® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лактоза. Алунбриг® містить лактози моногідрат. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози та галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) у таблетці, тобто, по суті, не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у чоловіків і жінок.

Жінкам репродуктивного віку, які отримують Алунбриг®, слід рекомендувати уникати вагітності, а чоловікам, які отримують Алунбриг®, — не зачинати дитину під час лікування. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективну негормональну

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



контрацепцію під час лікування препаратом Алунбриг® і протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози. Чоловікам, які мають партнерок репродуктивного віку, слід рекомендувати застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Алунбриг®.

Вагітність.

У разі застосування вагітними жінками Алунбриг® може шкідливо впливати на плід. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Клінічні дані щодо застосування лікарського засобу Алунбриг® вагітним жінкам відсутні. Алунбриг® не слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан матері потребує лікування цим препаратом. Якщо Алунбриг® застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка вагітна під час застосування цього лікарського засобу, вона має знати про потенційну небезпеку для плода.

Годування груддю.

Невідомо, чи екскретується Алунбриг® у грудне молоко матері. Наявні дані не виключають можливості проникнення в грудне молоко матері. Під час лікування препаратом Алунбриг® годування груддю слід припинити.

Фертильність.

Клінічні дані стосовно впливу лікарського засобу Алунбриг® на фертильність людини відсутні. За даними досліджень токсичності при повторному введенні у самців тварин, Алунбриг® може зменшувати фертильність у чоловіків. Клінічна значущість цих даних для фертильності людини невідома.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Алунбриг® має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або управляти механізмами. Проте під час керування автотранспортом або іншими механізмами необхідно дотримуватися обережності, оскільки під час застосування лікарського засобу Алунбриг® у пацієнтів можуть виникати порушення зору, запаморочення або втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Алунбриг® має розпочинати і контролювати лікар з досвідом застосування протипухлинних лікарських засобів.

ALK-позитивний статус НДКРЛ слід встановити до початку терапії лікарським засобом Алунбриг®. Для відбору пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ необхідно використовувати відповідний валідований аналіз на виявлення ALK. Аналіз для підтвердження ALK-позитивного статусу НДКРЛ повинні проводити лабораторії, які довели свою кваліфікацію у проведенні досліджень із застосуванням специфічної методики.

Дози

Рекомендована початкова доза Алунбригу® становить 90 мг один раз на добу протягом перших 7 днів з подальшим застосуванням дози 180 мг один раз на добу.

Якщо застосування Алунбригу® переривається на 14 днів чи більше з інших причин, ніж виникнення побічних реакцій, лікування слід поновити в дозі 90 мг один раз на добу протягом 7 днів перед тим, як збільшити дозу до такої, що раніше добре переносилась.

Якщо прийом дози пропущено або виникає блювання після прийому дози, не слід вводити додаткову дозу, а наступну дозу приймати в запланований час.

Лікування слід продовжувати доти, доки не спостерігатиметься клінічна користь.

Коригування дози

Може виникати потреба у перериванні лікування або у зменшенні дози, що пов'язано з індивідуальною безпекою та переносимістю. Рівні зниження дози Алунбригу® наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Рекомендовані рівні зниження дози Алунбригу®

Доза	Рівні зниження дози		
	Перший	Другий	Третій
90 мг один раз на добу	зменшити до 60 мг	повністю припинити	не застосовується

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

(перші 7 днів)	один раз на добу		
180 мг один раз на добу	зменшити до 120 мг один раз на добу	зменшити до 90 мг один раз на добу	зменшити до 60 мг один раз на добу

Застосування лікарського засобу Алунбригу® слід повністю припинити, якщо пацієнт не в змозі переносити дозу 60 мг один раз на добу.

Рекомендації щодо модифікації дози Алунбригу® для контролю побічних реакцій наведені в таблиці 6.

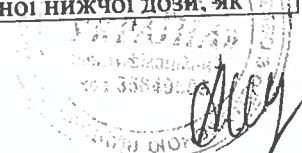
Таблиця 6. Рекомендовані модифікації дози Алунбригу® у разі побічних реакцій

Побічні реакції	Тяжкість*	Модифікація дози
Інтерстиціальна хвороба легенів (ІХЛ) / пневмоніт	Ступінь 1	- Якщо реакція виникає протягом перших 7 днів лікування, слід відмовитися від прийому Алунбригу® до відновлення пацієнта до стану перед початком терапії, потім відновити прийом препарату в тій же дозі, але не підвищувати до 180 мг один раз на добу. - Якщо ІХЛ/пневмоніт виникає після перших 7 днів лікування, слід відмовитися від прийому Алунбригу® до відновлення пацієнта до стану перед початком терапії, а потім відновити прийом препарату в тій же дозі. - Якщо ІХЛ/пневмоніт рецидивує, прийом Алунбригу® слід повністю припинити.
	Ступінь 2	- Якщо ІХЛ/пневмоніт виникає протягом перших 7 днів лікування, слід відмовитися від прийому Алунбригу® до відновлення пацієнта до початкового рівня, а потім відновити прийом з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5, і не збільшувати до 180 мг один раз на добу. - Якщо ІХЛ/пневмоніт виникає після перших 7 днів лікування, слід відмовитися від прийому Алунбригу® до відновлення пацієнта до стану перед початком терапії. Прийом Алунбригу® слід відновити з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5. - Якщо ІХЛ/пневмоніт рецидивує, прийом Алунбригу® слід повністю припинити.
	Ступінь 3 або 4	Прийом Алунбригу® слід повністю припинити.
Гіпертензія	Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня (САТ $\geq$ 160 мм рт. ст. або ДАТ $\geq$ 100 мм рт. ст., показане медичне втручання, застосування більше одного лікарського засобу або призначення більш інтенсивної терапії, ніж раніше)	- Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення артеріальної гіпертензії до 1-го ступеня або нижче (САТ < 140 мм рт. ст. і ДАТ < 90 мм рт. ст.), а потім поновити в тій самій дозі. - Якщо гіпертонія 3-го ступеня рецидивує, слід відмовитись від прийому Алунбригу®, поки гіпертонія не відновиться до ступеня $\leq$ 1, а потім відновити його з наступної нижчої дози відповідно до таблиці 5 або повністю припинити прийом.
	Артеріальна гіпертензія 4-го	Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення гіпертензії до 1-го ступеня або

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

	ступеня (небезпечні для життя наслідки, показане негайне втручання)	нижче (САТ < 140 мм рт. ст. і ДАТ < 90 мм рт. ст.), а потім поновити з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5, або повністю припинити. У разі рецидиву артеріальної гіпертензії 4-го ступеня застосування Алунбригу® слід повністю припинити.
Брадикардія (серцеві скорочення менше 60 уд/хв)	Симптоматична брадикардія	- Слід відкласти прийом Алунбригу® до відновлення до безсимптомної брадикардії або до частоти серцевих скорочень у стані спокою 60 уд/хв чи вище. - Якщо супутній лікарський засіб, який спричиняє брадикардію, виявлено та припинено його застосування або його дозу скориговано, прийом Алунбригу® слід продовжити в тій самій дозі після відновлення до безсимптомної брадикардії або до частоти серцевих скорочень у стані спокою 60 уд/хв чи вище. - Якщо не був виявлений супутній лікарський засіб, що викликає брадикардію або лікування такими засобами не було припинене, або дозу засобів не було скориговано, після повернення до безсимптомної брадикардії або до частоти серцевих скорочень у стані спокою 60 уд/хв чи вище слід поновити застосування Алунбригу® з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5.
	Брадикардія з небезпечними для життя наслідками, показане негайне втручання	- Якщо супутній лікарський засіб, що сприяє розвитку брадикардії з небезпечними для життя наслідками, був виявлений, лікування ним було припинене або дозу його було скориговано, після повернення до безсимптомної брадикардії або до частоти серцевих скорочень у стані спокою 60 уд/хв чи вище слід поновити застосування Алунбригу® з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5. - Алунбриг® слід остаточно відмінити, якщо не виявлено супутній лікарський засіб, що має вплив. - У разі рецидиву застосування лікарського засобу Алунбриг® слід повністю припинити.
Підвищення рівня КФК	3-й або 4-й ступінь підвищення рівня КФК ($> 5,0 \times \text{ВМН}$) з боєм у м'язах або слабкістю ступеня ≥ 2	- Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення підвищення рівня КФК до 1-го ступеня чи нижче ($\leq 2,5 \times \text{ВМН}$) або до вихідного рівня, а потім поновити в тій самій дозі. - У разі рецидиву підвищення рівня КФК 3-го або 4-го ступеня з боєм у м'язах або слабкістю ступеня ≥ 2 застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення підвищення рівня КФК до 1-го ступеня чи нижче ($\leq 2,5 \times \text{ВМН}$) або до вихідного рівня, а потім поновити з наступної нижчої дози, як

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



		описано в таблиці 5.
Підвищення рівнів ліпази та амілази	Підвищення рівнів ліпази та амілази 3-го ступеня ($> 2,0 \times \text{ВМН}$)	- Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення до 1-го ступеня чи нижче ($\leq 1,5 \times \text{ВМН}$) або до вихідного рівня, а потім поновити в тій самій дозі. - У разі рецидиву підвищення рівнів ліпази або амілази 3-го ступеня застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення до 1-го ступеня чи нижче ($\leq 1,5 \times \text{ВМН}$) або до вихідного рівня, а потім поновити з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5.
	Підвищення рівнів ліпази або амілази 4-го ступеня ($> 5,0 \times \text{ВМН}$)	Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення до 1-го ступеня чи нижче ($\leq 1,5 \times \text{ВМН}$), а потім поновити терапію з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5.
Гепатотоксичність	Підвищення рівнів АЛТ або АСТ 3-го ступеня чи більше ($> 5,0 \times \text{ВМН}$) та білірубину $\leq 2,0 \times \text{ВМН}$	Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення до вихідного рівня або до рівня $3 \times \text{ВМН}$, а потім поновити терапію з наступної нижчої дози, як описано в таблиці 5.
	Підвищення рівнів АЛТ або АСТ 2-го ступеня або нижче ($> 3 \times \text{ВМН}$) із супутнім підвищенням рівня загального білірубину, що перевищує ВМН більш ніж в 2 рази за відсутності холестазу або гемолізу	Прийом Алунбригу® слід повністю припинити.
Гіперглікемія	3-го ступеня (більше 250 мг/дл або 13,9 ммоль/л) або вище	Якщо адекватного гіперглікемічного контролю неможливо досягти при оптимальному лікуванні, слід відмовитися від прийому Алунбригу®, поки не буде досягнуто належного контролю гіперглікемії. Після нормалізації стану може бути відновлений прийом Алунбригу® в наступній нижчій дозі за таблицею 5 або остаточно припинено його застосування.
Зорове порушення	Ступінь 2 або 3	Слід утриматись від прийому Алунбригу® до відновлення до ступеня 1 або вихідного рівня, а потім відновити прийом у наступному нижчому рівні дози згідно з таблицею 5.
	Ступінь 4	Прийом Алунбригу® слід повністю припинити.
Інші побічні реакції	Ступінь 3	- Застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення до вихідного рівня, а потім поновити на тому самому рівні дози. - У разі рецидиву випадку 3-го ступеня застосування Алунбригу® слід призупинити до повернення до вихідного рівня, а потім

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Ідентифікаційний
код 3584934

		поновити на наступному нижчому рівні дози, як описано в таблиці 5, або припинити назавжди.
	Ступінь 4	- Слід утриматись від прийому Алунбригу® до відновлення до вихідного рівня, а потім відновити прийом у наступному нижчому рівні дози згідно з таблицею 5. - Якщо реакція 4-го ступеня повторюється, слід відмовитись від прийому Алунбригу® до відновлення до початкового рівня, а потім відновити в наступному нижчому рівні дози відповідно до таблиці 5 або остаточно припинити прийом препарату.

уд/хв — удари на хвилину
 КФК — креатинфосфокіназа
 ДАТ — діастолічний артеріальний тиск
 САТ — систолічний артеріальний тиск
 ВМН — верхня межа норми

*Згідно із Загальними критеріями термінології для класифікації побічних реакцій Національного інституту раку США. Редакція 4.0 (NCI CTCAE, ред. 4).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Обмежені дані з безпеки (див. розділ «Побічні реакції») та ефективності застосування Алунбригу® для пацієнтів віком від 65 років свідчать про те, що пацієнти літнього віку не потребують коригування дози. Дані щодо застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 85 років відсутні.

Порушення функції печінки

Пацієнти з легким (клас А за шкалою Чайлда — П'ю) чи помірним (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) порушенням функції печінки не потребують корекції дози Алунбригу®. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) рекомендується знижена початкова доза 60 мг один раз на добу протягом перших 7 днів з наступним застосуванням дози 120 мг один раз на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції нирок

Пацієнти з легким або помірним порушенням функції нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 30 мл/хв) не потребують корекції дози Алунбригу®. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл/хв) рекомендується знижена початкова доза 60 мг один раз на добу протягом перших 7 днів з наступним застосуванням дози 90 мг один раз на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок потребують ретельного спостереження щодо появи нових симптомів або погіршення наявних симптомів з боку органів дихання, що можуть вказувати на ІХЛ/пневмоніт (наприклад задишка, кашель), особливо впродовж першого тижня застосування лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Алунбриг® призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Алунбриг® можна приймати незалежно від прийому їжі. Слід уникати вживання грейпфрута або грейпфрутового соку, які можуть підвищити концентрацію бригаїнібу в плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Алунбриг® для дітей віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Передозування.

Специфічного антидоту при передозуванні лікарського засобу Алунбриг® немає. У разі передозування необхідно контролювати стан пацієнта щодо появи побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції») та надати відповідне підтримувальне лікування.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 25\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомлюваність, гіпофосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання.

Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($> 2\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка.

Нижче наведено дані про вплив Алунбригу®, що спостерігався при застосуванні рекомендованих схем дозування в ході проведення трьох клінічних досліджень: випробування фази 3 (ALTA 1L) за участю пацієнтів з поширеним ALK-позитивним НДКРЛ, раніше не лікованих інгібітором ALK (N = 136), випробування фази 2 (ALTA) за участю пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ з прогресуванням після застосування кризотинібу (N = 110) та випробування фази 1/2 підвищення дози / розширене випробування у пацієнтів з прогресуючими злоякісними новоутвореннями (N = 28). Протягом цих досліджень середня тривалість впливу на пацієнтів, які отримували Алунбриг® за рекомендованою схемою дозування, становила 21,8 місяця.

Зареєстровані побічні реакції наведені в таблиці 3 та класифіковані за системами органів і частотою виникнення. Частоту визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$) і нечасто ($\geq 1/1000$ — $< 1/100$). В межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку частоти виникнення.

Таблиця 3. Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у дозі 180 мг (N = 274) (згідно із Загальними критеріями термінології для класифікації побічних реакцій (СТСАЕ), редакція 4.03)

Системи органів	Частота виникнення	Побічні реакції ¹ всі ступені	Побічні реакції ступеня 3–4
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Пневмонія ^{2,3} Інфекції верхніх дихальних шляхів	
	Часто		Пневмонія ²
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Анемія Зменшення кількості лімфоцитів Збільшення АЧТЧ Зменшення кількості лейкоцитів Зменшення кількості нейтрофілів	Зменшення кількості лімфоцитів
	Часто	Зменшення кількості тромбоцитів	Збільшення АЧТЧ Анемія
	Нечасто		Зменшення кількості нейтрофілів
Порушення	Дуже часто	Гіперглікемія	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



обміну речовин і аліментарні порушення		Гіперінсулінемія ⁴ Гіпофосфатемія Гіпомагніємія Гіперкаліємія Гіпонатріємія Гіпокаліємія Зниження апетиту	
	Часто		Гіпофосфатемія Гіперглікемія Гіпонатріємія Гіпокаліємія Зниження апетиту
Психічні розлади	Часто	Безсоння	
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль ⁵ Периферична нейропатія ⁶ Запаморочення	
	Часто	Порушення пам'яті Дисгевзія	Головний біль ⁶ Периферична нейропатія ⁷
	Нечасто		Запаморочення
Порушення з боку органів зору	Дуже часто	Зорове порушення ⁸	
	Часто		Зорове порушення ⁸
Порушення з боку серця	Часто	Брадикардія ⁹ Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі Тахікардія ¹⁰ Прискорене серцевиття	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі
	Нечасто		Брадикардія ⁹
Порушення з боку судин	Дуже часто	Гіпертензія ¹¹	Гіпертензія ¹¹
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Кашель Задишка ¹²	
	Часто	Пневмоніт ¹³	Пневмоніт ¹³ Задишка ¹²
Порушення з боку шлунково- кишкового тракту	Дуже часто	Підвищення рівня ліпази Діарея Підвищення рівня амілази Нудота Блювання Біль у животі ¹⁴ Закреп Стоматит ¹⁵	Підвищення рівня ліпази
	Часто	Сухість у роті Диспепсія Метеоризм	Підвищення рівня амілази Нудота Біль у животі ¹⁴ Діарея

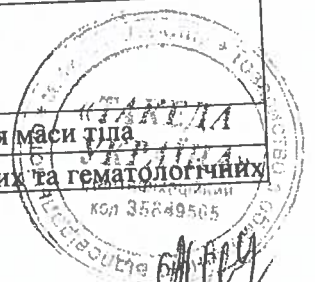
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



	Нечасто	Панкреатит	Блювання Стоматит ¹⁵ Диспепсія Панкреатит
Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів	Дуже часто	Підвищення рівня АСТ Підвищення рівня АЛТ Підвищення рівня лужної фосфатази	
	Часто	Підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові Гіпербілірубінемія	Підвищення рівня АЛТ Підвищення рівня АСТ Підвищення рівня лужної фосфатази
	Нечасто		Гіпербілірубінемія
Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже часто	Висип ¹⁶ Свербіж ¹⁷	
	Часто	Сухість шкіри Реакція фоточутливості ¹⁷	Висип ¹⁶ Реакція фоточутливості ¹⁷
	Нечасто		Сухість шкіри Свербіж ¹⁷
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Підвищення рівня КФК в крові Міалгія ¹⁸ Артралгія	Підвищення рівня КФК в крові
	Часто	Скелетно-м'язовий біль у грудях Біль у кінцівках Скелетно-м'язова скутість	
	Нечасто		Біль у кінцівках Скелетно-м'язовий біль у грудях Міалгія ¹⁸
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Дуже часто	Підвищення рівня креатиніну в крові	
Загальні розлади та реакції в місці введення	Дуже часто	Втомлюваність ²⁰ Набряки ²¹ Гарячка	
	Часто	Біль у грудях несерцевого походження Дискомфорт у грудях Біль	Втомлюваність ²⁰
	Нечасто		Гарячка Набряки ²¹ Біль у грудях несерцевого походження
Результати лабораторних досліджень	Часто	Підвищений рівень холестерину в крові ²¹ Зменшення маси тіла	
	Нечасто		Зменшення маси тіла

¹ Частота виникнення побічних реакцій, асоційованих зі змінами хімічних та гематологічних

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



лабораторних показників, була визначена на підставі частоти випадків патологічного відхилення лабораторних показників від вихідного рівня.

² Включає атипову пневмонію, пневмонію, аспіраційну пневмонію, криптококову пневмонію, інфекцію нижніх дихальних шляхів, вірусну інфекцію нижніх дихальних шляхів, легеневу інфекцію.

³ Включає випадки 5-го ступеня.

⁴ Ступінь не застосовується.

⁵ Включає головний біль, синусовий головний біль, дискомфорт у голові, мігрень, головний біль напруги.

⁶ Включає парестезію, периферичну сенсорну нейропатію, дизестезію, гіперстезію, гіпестезію, невралгію, периферичну нейропатію, нейротоксичність, периферичну моторну нейропатію, полінейропатію, відчуття печіння, постгерпетичну невралгію.

⁷ Включає порушення візуального сприйняття глибини, катаракту, набутий дальтонізм, диплопію, глаукому, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк макули, світлобоязнь, фотопсію, набряк сітківки, затуманення зору, зниження гостроти зору, дефект поля зору, погіршення зору, відшарування склистого тіла, плаваючі помутніння склистого тіла, переміжну сліпоту.

⁸ Включає брадикардію, синусову брадикардію.

⁹ Включає синусову тахікардію, тахікардію, передсердну тахікардію, підвищення частоти серцевих скорочень.

¹⁰ Включає підвищення артеріального тиску, діастолічну гіпертензію, гіпертензію, систолічну гіпертензію.

¹¹ Включає задишку, задишку при фізичному навантаженні.

¹² Включає інтерстиціальну хворобу легень, пневмоніт.

¹³ Включає дискомфорт у животі, здуття живота, біль у животі, біль у нижніх відділах живота, біль у верхніх відділах живота, дискомфорт в епігастральній ділянці.

¹⁴ Включає афтозний стоматит, стоматит, афтозну виразку, утворення виразок у ротовій порожнині, утворення пухирців на слизовій оболонці ротової порожнини.

¹⁵ Включає акнеформний дерматит, еритему, ексfolіативний висип, висип, еритематозний висип, макулозний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип, сверблячий висип, пустульозний висип, дерматит, алергічний дерматит, контактний дерматит, генералізовану еритему, фолікулярний висип, кропив'янку, медикаментозний висип, токсикодермію.

¹⁶ Включає свербіж, алергічний свербіж, генералізований свербіж, генітальний свербіж, вульвовагінальний свербіж.

¹⁷ Включає реакції фоточутливості, поліморфний світловий висип, сонячний дерматит.

¹⁸ Включає скелетно-м'язовий біль, міалгію, м'язові спазми, напруження м'язів, посмикування м'язів, скелетно-м'язовий дискомфорт.

¹⁹ Включає астенію, втомлюваність.

²⁰ Включає набряк повік, набряк обличчя, периферичний набряк, періорбітальний набряк, опухлість обличчя, генералізований набряк, периферичну опухлість, ангіоневротичний набряк, набряк губ, періорбітальну опухлість, опухлість шкіри, опухлість повік.

²¹ Включає підвищення рівня холестерину в крові, гіперхолестеролемію.

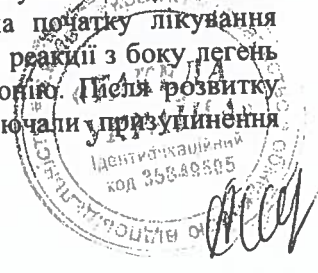
Опис окремих побічних реакцій

Побічні реакції з боку легень

У дослідженні ALTA 1L ранній початок ІХЛ/пневмоніту будь-якого ступеня спостерігався у 2,9 % пацієнтів (протягом 8 днів), а ІХЛ/пневмоніт 3-4-го ступеня спостерігався у 2,2 % пацієнтів. Не було зареєстровано летальних випадків ІХЛ/пневмоніту. Крім того, у 3,7 % пацієнтів пневмоніт виникав на пізній стадії лікування.

У випробуванні ALTA 6,4 % пацієнтів перенесли побічні реакції з боку легень будь-якого ступеня, включно з ІХЛ/пневмонітом, пневмонією та задишкою, на початку лікування (протягом 9 днів, медіана початку: 2 дні); 2,7 % пацієнтів мали побічні реакції з боку легень 3-4-го ступеня тяжкості, а 1 пацієнт (0,5 %) мав смертельну пневмонію. Цілі розвитку побічних реакцій з боку легень 1-2-го ступеня вжиті заходи включали призупинення

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



застосування Алунбригу® з подальшим поновленням лікування або зниження дози засобу. Ранні побічні реакції з боку легень також спостерігались у пацієнтів (N = 137), які взяли участь у дослідженні з підвищенням дози (дослідження 101), включно з трьома смертельними випадками (гіпоксія, гострий респіраторний дистрес-синдром і пневмонія). Крім того, 2,3 % пацієнтів у випробуванні ALTA перенесли пневмоніт пізніше в ході лікування, при цьому 2 пацієнти мали пневмоніт 3-го ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Повідомлялося про ранні легеневі побічні реакції у 10,1 % пацієнтів у віці ≥ 65 років порівняно з 3,1 % пацієнтів до 65 років.

Гіпертензія

Артеріальна гіпертензія була зареєстрована у 30 % пацієнтів, які отримували Алунбриг® за схемою 180 мг, при цьому 11 % мали гіпертензію 3-го ступеня. При застосуванні дози 180 мг зниження дози потребували 1,5 % пацієнтів. У всіх пацієнтів середній систолічний і діастолічний артеріальний тиск збільшився з часом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Брадикардія

Брадикардія була зареєстрована у 8,4 % пацієнтів, які отримували Алунбриг® за схемою 180 мг.

Частота серцевих скорочень менше 50 ударів за хвилину спостерігалась у 8,4 % пацієнтів, які отримували дозу 180 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Зорове порушення

Побічні реакції з боку органів зору були зареєстровані у 14 % пацієнтів, які отримували Алунбриг® за схемою 180 мг. Серед них були відзначені три побічні реакції 3-го ступеня (1,1 %), включно з набряком макули та катарактою.

Зниження дози внаслідок порушення зору відбулось у двох пацієнтів (0,7 %), які отримували дозу 180 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Периферична нейропатія

Периферична нейропатія була зареєстрована у 20 % пацієнтів, які отримували лікування за схемою 180 мг. 33 % пацієнтів одужали від периферичної нейропатії. Медіанна тривалість периферичної нейропатії становила 6,6 місяця, а максимальна тривалість — 28,9 місяця.

Підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК)

У випробуваннях ALTA 1L та ALTA підвищення рівня КФК було зареєстроване у 64 % пацієнтів, які отримували Алунбриг® за схемою 180 мг. Частота випадків підвищення рівня КФК 3–4-го ступеня становила 18 %. Медіана часу до початку підвищення рівня КФК становила 28 днів.

Зниження дози внаслідок підвищення рівня КФК відбулось у 10 % пацієнтів, які отримували дозу 180 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Підвищення рівнів ферментів підшлункової залози

Підвищення рівнів амілази та ліпази було зареєстроване у 47 % і 54 % пацієнтів відповідно, які отримували Алунбриг® за схемою 180 мг. Частота випадків підвищення рівнів амілази та ліпази 3-го і 4-го ступеня становила 7,7 % і 15 % відповідно. Медіана часу до початку підвищення рівнів амілази та ліпази становила 16 днів і 29 днів відповідно.

Зниження дози внаслідок підвищення рівнів ліпази та амілази відбулось у 4,7% і 2,9% пацієнтів відповідно, які отримували дозу 180 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Підвищення рівнів печінкових ферментів

Підвищення рівнів АЛТ і АСТ було зареєстровано у 49 % і 68 % пацієнтів відповідно, які отримували Алунбриг® за схемою 180 мг. Частота випадків підвищення рівнів АЛТ і АСТ 3-го і 4-го ступенів становила 4,7 % і 3,6 % відповідно.

Зниження дози внаслідок підвищення рівнів АЛТ та АСТ відбулось у 0,7 % та 1,1 % пацієнтів відповідно, які отримували дозу 180 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Гіперглікемія

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



У 61 % пацієнтів спостерігалася гіперглікемія. Гіперглікемія 3-го ступеня виникла у 6,6 % пацієнтів.

Жодному з пацієнтів не знизили дозу внаслідок гіперглікемії.

Фоточутливість та фотодерматоз

Об'єднаний аналіз семи клінічних досліджень з даними 804 пацієнтів, які отримували Алунбриг® за різними схемами, показав, що фоточутливість та фотодерматоз спостерігалися у 5,8 % пацієнтів, а у 0,7 % пацієнтів ці побічні реакції були 3–4 ступеня. Знижували дозу для 0,4 % пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка.

Алунбриг®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг: по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці;

Алунбриг®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг: по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці;

Алунбриг®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 180 мг: по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Такеда Австрія ГмбХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Ст. Петер-Штрассе 25, 4020 Лінц, Австрія / St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria.

Дата останнього перегляду. 01.05.2024

Handwritten signature

Handwritten signature

Текст узгоджено

08.02.24

Шутова І. Н. ЖССУ



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є