

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μπριγκατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg μπριγκατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 168 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπριγκατινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 336 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, λευκό έως υπόλευκο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου περίπου 7 mm που φέρει σφράγιση με την ένδειξη «U3» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωοειδές, λευκό έως υπόλευκο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μήκους περίπου 15 mm που φέρει σφράγιση με την ένδειξη «U7» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωοειδές, λευκό έως υπόλευκο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μήκους περίπου 19 mm που φέρει σφράγιση με την ένδειξη «U13» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK.

Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην ALK προχωρημένο ΜΜΚΠ που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με κριζοτινίμη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από έναν ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η κατάσταση θετικού στην ALK ΜΜΚΠ πρέπει να είναι γνωστή πριν την έναρξη της θεραπείας με το Alunbrig. Για την επιλογή των ασθενών με θετικό στην ALK ΜΜΚΠ είναι απαραίτητη μια επικυρωμένη δοκιμασία ALK (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία για θετικό στην ALK ΜΜΚΠ πρέπει να διεξάγεται από εργαστήρια με καταδεδειγμένη επάρκεια στη συγκεκριμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Alunbrig είναι 90 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 180 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν.

Εάν το Alunbrig διακοπεί για 14 ημέρες ή περισσότερο για λόγους άλλους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες πριν την αύξηση στην προηγούμενως ανεκτή δόση.

Εάν παραλειφθεί μια δόση ή παρουσιαστεί έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπλέον δόση και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την προγραμματισμένη ώρα.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται, εφόσον παρατηρείται κλινικό όφελος.

Προσαρμογές της δόσης

Διακοπή της χορήγησης ή/και μείωση της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται με βάση την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενούς.

Τα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig

Δόση	Επίπεδα μείωσης της δόσης		
	Πρώτη	Δεύτερη	Τρίτη
90 mg μία φορά την ημέρα (πρώτες 7 ημέρες)	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα	διακόψτε μόνιμα	δεν εφαρμόζεται
180 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 120 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 90 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα

Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη δόση 60 mg μία φορά την ημέρα.

Οι συστάσεις για τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)/πνευμονίτιδα	Βαθμού 1	<ul style="list-style-type: none"> Εάν προκύψει συμβάν κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς. Το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπέρταση	Υπέρταση βαθμού 3 (ΣΑΠ ≤ 160 mm Hg ή ΔΑΠ ≤ 100 mm Hg, ένδειξη ιατρικής παρέμβασης, περισσότερα του ενός αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ένδειξη εντατικότερης θεραπείας από την προηγούμενης εφαρμοζόμενης θεραπείας)	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≥ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Εάν η υπέρταση βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≥ 1 και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Υπέρταση βαθμού 4 (επιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή, ένδειξη επείγουσας)	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≥ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
	ιατρικής παρέμβασης)	πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Βραδυκαρδία (Καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη των 60 bpm)	Συμπτωματική βραδυκαρδία	<ul style="list-style-type: none"> • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη. • Εάν ένα συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία αναγνωριστεί και διακοπεί ή η δόση του προσαρμοστεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στην ίδια δόση, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη. • Εάν κάποιο συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία δεν αναγνωριστεί ή εάν τα συμβάλλοντα στη βραδυκαρδία συγχρηγούμενα φάρμακα δεν διακοπούν ή η δόση τους δεν τροποποιηθεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη.
	Βραδυκαρδία με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ένδειξη επείγουσας παρέμβασης	<ul style="list-style-type: none"> • Εάν ένα συμβάλλον στη βραδυκαρδία συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν αναγνωριστεί και διακοπεί ή προσαρμοστεί η δόση του, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 60 bpm ή υψηλότερη, με συχνή παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά. • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν δεν αναγνωριστεί συμβάλλον στη βραδυκαρδία συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. • Σε περίπτωση επανεμφάνισης, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Αύξηση της CPK	Αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε αύξηση της CPK βαθμού ≥ 1 ($\geq 2,5 \times \text{ULN}$) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 επανεμφανιστεί με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου επανέλθει αύξηση της CPK βαθμού ≥ 1 ($\geq 2,5 \times \text{ULN}$) ή γίνει επαναφορά της στο επίπεδο αναφοράς. Κατόπιν, πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης	Αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης βαθμού 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≥ 1 ($\geq 1,5 \times \text{ULN}$) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η αύξηση της λιπάσης ή της αμυλάσης βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≥ 1 ($\geq 1,5 \times \text{ULN}$) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Αύξηση της λιπάσης ή της	<ul style="list-style-type: none"> • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≥ 1 ($\geq 1,5 \times \text{ULN}$) και κατόπιν να συνεχιστεί στο

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
	αμυλάσης βαθμού 4 (> 5,0 × ULN)	αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Ηπατοτοξικότητα	Αύξηση είτε της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) είτε της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) βαθμού ≤ 3 (> 5,0 × ULN) με χολερυθρίνη ≤ 2 × ULN	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς ή σε χαμηλότερο ή ίσο του 3 × ULN και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Αύξηση της ALT ή της AST βαθμού ≤ 2 (> 3 × ULN) με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης > 2 × ULN επί απουσίας χολόστασης ή αιμόλυσης	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπεργλυκαιμία	Για βαθμού 3 (υψηλότερη των 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l) ή υψηλότερη	<ul style="list-style-type: none"> Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, το Alunbrig μπορεί είτε να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 είτε να διακοπεί μόνιμα.
Διαταραχή της όρασης	Βαθμού 2 ή 3	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό 1 ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν το συμβάν βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Εάν το συμβάν βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
Bpm = σφύξεις ανά λεπτό, CPK = Κρεατινική Φωσφοκινάση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο		

*Βαθμολογία σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του National Cancer Institute. Έκδοση 4.0 (NCI CTCAE v4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Alunbrig σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και κατόπιν 120 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) \leq 30 ml/min). Για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 90 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά ΔΠ/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχα κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alunbrig σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Alunbrig προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και με νερό. Το Alunbrig μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις μπιριγκατινίμπης στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Alunbrig, ενδέχεται να παρουσιαστούν βαριές, απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χαρακτηριστικά συμβατά με ΔΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι περισσότερες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας. Οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2 υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης. Η μεγαλύτερη ηλικία και το συντομότερο διάστημα (μικρότερο των 7 ημερών) μεταξύ της τελευταίας δόσης κριζοτινίμπης και της πρώτης δόσης του Alunbrig συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο ποσοστό αυτών των πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν ξεκινάει η θεραπεία με το Alunbrig. Ασθενείς με ιστορικό ΔΠ ή επαγόμενης από φάρμακα πνευμονίτιδας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες.

Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία με το Alunbrig.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, βήχα κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Τυχόν ενδείξεις πνευμονίτιδας σε οποιοδήποτε ασθενή με επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να διερευνώνται αμέσως. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας, η χορήγηση δόσης του Alunbrig πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται για άλλες αιτίες των συμπτωμάτων (π.χ. πνευμονική εμβολή, εξέλιξη του όγκου και λοιμώδη πνευμονία). Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχει παρουσιαστεί υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η καρδιακή συχνότητα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα στους ασθενείς, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία. Σε περίπτωση βαριάς υπέρτασης (\leq βαθμού 3), το Alunbrig πρέπει να διακοπεί, έως την επαναφορά της υπέρτασης σε βαθμού 1 ή στο επίπεδο αναφοράς. Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2).

Βραδυκαρδία

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχει παρουσιαστεί βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή, όταν το Alunbrig χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική βραδυκαρδία, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και να αξιολογηθούν τυχόν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Μετά

την επαναφορά, η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας, εάν δεν αναγνωριστεί κανένα συμβάλλον στη βραδυκαρδία συγχρηγούμενο φάρμακο ή σε περίπτωση επανεμφάνισης, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχή της όρασης

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί ανεπιθύμητες ενέργειες διαταραχής της όρασης (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενα με την όραση. Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων βαρέων συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την όραση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης και μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK)

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της CPK (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιονδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία. Τα επίπεδα CPK πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig. Με βάση τη βαρύτητα της αύξησης της CPK και το αν συσχετίζεται με μυαλγία ή αδυναμία, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, η λιπάση και η αμυλάση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Με βάση τη βαρύτητα των ανωμαλιών των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αλανινικής αμινοτρανσφεράσης) και χολερυθρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της AST, της ALT και της ολικής χολερυθρίνης πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbrig και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Στη συνέχεια, πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση. Με βάση τη βαρύτητα των ανωμαλιών των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπεργλυκαιμία

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της γλυκόζης του ορού. Η γλυκόζη ορού νηστείας πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbrig και να παρακολουθείται περιοδικά στη συνέχεια. Η αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει ή να βελτιστοποιείται όπως απαιτείται. Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 ή το Alunbrig μπορεί να διακοπεί μόνιμα.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση του Alunbrig με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του Alunbrig πρέπει να μειώνεται από 180 mg σε 90 mg ή από 90 mg σε 60 mg. Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού

αναστολέα του CYP3A, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που ήταν ανεκτή πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A.

Η ταυτόχρονη χρήση του Alunbrig με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Γονιμότητα

Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Στους άνδρες με γυναίκες συντρόφους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Alunbrig (βλ. παράγραφο 4.6).

Λακτόζη

Το Alunbrig περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις μπριγκατινίμης στο πλάσμα

Αναστολείς του CYP3A

Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι η μπριγκατινίμη αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4/5. Σε υγιή υποκείμενα, η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ιτροκοναζόλης 200 mg δύο φορές την ημέρα, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, με μία εφάπαξ δόση 90 mg μπριγκατινίμης αύξησε τη C_{max} της μπριγκατινίμης κατά 21%, την AUC_{0-INF} κατά 101% (2-πλάσιο) και την AUC_{0-120} κατά 82% (< 2-πλάσιου) σε σχέση με μια δόση 90 mg μπριγκατινίμης που χορηγήθηκε μόνη της. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A με το Alunbrig, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, και ορισμένων αντιικών (π.χ. ινδιναβίρης, νελφίναβίρης, ριτοναβίρης, σακουϊναβίρης), μακρολιδικών αντιβιοτικών (π.χ. κλαριθρομυκίνης, τελιθρομυκίνης, τρολεανδομυκίνης), αντιμυκητιασικών (π.χ. κετοκοναζόλης, βορικοναζόλης) και νεφαζοδόνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του Alunbrig πρέπει να μειώνεται κατά περίπου 50% (δηλαδή από 180 mg σε 90 mg ή από 90 mg σε 60 mg). Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που ήταν ανεκτή πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A.

Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A (π.χ. η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη) μπορούν να αυξήσουν την AUC της μπριγκατινίμης κατά περίπου 40% με βάση προσομοιώσεις από ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο φυσιολογικής βάσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε συνδυασμό με μέτριους αναστολείς του CYP3A. Όταν το Alunbrig συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις μπριγκατινίμης στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP2C8

Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι η μπριγκατινίμη αποτελεί υπόστρωμα του CYP2C8. Σε υγιή υποκείμενα, η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων γεμφιπροζίλης 600 mg δύο φορές την ημέρα, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, με μία εφάπαξ δόση 90 mg μπριγκατινίμης μείωσε τη C_{max} της μπριγκατινίμης κατά 41%, την AUC_{0-INF} κατά 12% και την AUC_{0-120} κατά 15% σε σύγκριση με μια δόση 90 mg μπριγκατινίμης που χορηγήθηκε μόνη της. Η επίδραση της γεμφιβροζίλης στη

φαρμακοκινητική της μπριγκατινίμπης δεν είναι κλινικά σημαντική και ο υποκείμενος μηχανισμός για τη μειωμένη έκθεση στη μπριγκατινίμπη δεν είναι γνωστός. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8.

Αναστολείς της P-gp και της BCRP

Η μπριγκατινίμπη αποτελεί υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP) *in vitro*. Δεδομένου ότι η μπριγκατινίμπη επιδεικνύει υψηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα, η αναστολή της P-gp και της BCRP δεν αναμένεται να επιφέρει μεταβολή κλινικής σημασίας στη συστηματική έκθεση στη μπριγκατινίμπη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς των P-gp και BCRP.

Παράγοντες που ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις μπριγκατινίμπης στο πλάσμα

Επαγωγείς του CYP3A

Σε υγιή υποκείμενα, η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης 600 mg την ημέρα, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, με μία εφάπαξ δόση 180 mg μπριγκατινίμπης μείωσε τη C_{max} της μπριγκατινίμπης κατά 60%, την AUC_{0-12h} κατά 80% (5-πλάσιο) και την AUC_{0-120} κατά 80% (5-πλάσιο) σε σχέση με μια δόση 180 mg μπριγκατινίμπης που χορηγήθηκε μόνη της. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A με Alunbrig, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων και της ριφαμπικίνης, της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης, της ριφαμπουτίνης, της φαινοβαρβιτάλης και του βοτάνου του Αγ. Ιωάννη, πρέπει να αποφεύγεται.

Οι μέτριοι επαγωγείς του CYP3A μπορούν να μειώσουν την AUC της μπριγκατινίμπης κατά περίπου 50% με βάση προσομοιώσεις από ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο φυσιολογικής βάσης. Η ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A με το Alunbrig, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, και της εφαιβιρένης, της μοδαφινίλης, της βοσεντάνης, της ετραβιρίνης και της ναφκιλλίνης πρέπει να αποφεύγεται.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να τροποποιηθούν από τη μπριγκατινίμπη

Υποστρώματα του CYP3A

Μελέτες *in vitro* σε ηπατοκύτταρα κατέδειξαν ότι η μπριγκατινίμπη αποτελεί επαγωγέα του CYP3A4. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A. Η μπριγκατινίμπη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα στον ορό συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Συνεπώς, η συγχορήγηση του Alunbrig με υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αλφαιντανύλη, φαιντανύλη, κινιδίνη, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους) πρέπει να αποφεύγεται, επειδή η αποτελεσματικότητά τους ενδέχεται να είναι μειωμένη.

Το Alunbrig μπορεί επίσης να επάγει άλλα ένζυμα και μεταφορείς (π.χ. CYP2C, P-gp) μέσω των ίδιων μηχανισμών που ευθύνονται για την επαγωγή του CYP3A (π.χ. ενεργοποίηση του υποδοχέα X της πρεγνάνης).

Υποστρώματα μεταφορέων

Η συγχορήγηση της μπριγκατινίμπης με υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη), της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη), του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1), της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1) και 2K (MATE2K) ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα. Όταν το Alunbrig συγχορηγείται με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, δαβιγατράνη, μεθοτρεξάτη), οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και υποβάλλονται σε θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μη μείνουν έγκυες και στους άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Στους άνδρες με γυναίκες συντρόφους που μπορούν να τεκνοποιήσουν πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Alunbrig.

Κύηση

Το Alunbrig μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, όταν χορηγηθεί σε έγκυο. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Alunbrig σε έγκυο γυναίκα. Το Alunbrig δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία. Εάν το Alunbrig χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος, ενώ λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Alunbrig απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να αποκλείσουν πιθανή απέκκριση στο ανθρώπινο γάλα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σε σχέση με την επίδραση του Alunbrig στη γονιμότητα. Με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρσενικά ζώα, το Alunbrig μπορεί να προκαλέσει μειωμένη γονιμότητα στα αρσενικά (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών για τη γονιμότητα του ανθρώπου είναι άγνωστη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Alunbrig έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, καθώς οι ασθενείς ενδέχεται να αντιμετωπίσουν οπτική διαταραχή, ζάλη ή κόπωση κατά τη διάρκεια λήψης του Alunbrig.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\leq 25\%$) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν αυξημένη AST, αυξημένη CPK, υπεργλυκαιμία, αυξημένη λιπάση, υπερινσουλιναιμία, διάρροια, αυξημένη ALT, αυξημένη αμυλάση, αναιμία, ναυτία, κόπωση, υποφωσφοραιμία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, βήχας, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, εξάνθημα, αυξημένη APTT, μυαλγία, κεφαλαλγία, υπέρταση, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, δύσπνοια και έμετος.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\leq 2\%$) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα εκτός από συμβάντα σχετιζόμενα με εξέλιξη του νεοπλασματος ήταν πνευμονία, πνευμονίτιδα, δύσπνοια και πυρεξία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Τα δεδομένα που παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπεύουν την έκθεση στο Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα στο πλαίσιο τριών κλινικών δοκιμών: μιας δοκιμής φάσης 3 (ALTA 1L) σε ασθενείς με προχωρημένο, θετικό στην ALK MMKP που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK (N = 136), μιας δοκιμής φάσης 2 (ALTA) σε ασθενείς με θετικό στην ALK MMKP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig και είχαν προηγουμένως παρουσιάσει εξέλιξη ενώ ήταν υπό θεραπεία με κριζοτινίμη (N = 110), και μια δοκιμής κλιμάκωσης/επέκτασης φάσης 1/2 σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες (N = 28). Σε όλες αυτές τις μελέτες, η διάμεση διάρκεια έκθεσης των ασθενών που λάμβαναν το Alunbrig στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν 21,8 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενο όρο και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές ($\leq 1/10$), συχνές ($\leq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\leq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alunbrig (σύμφωνα με τα Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), έκδοση 4.03) στο δοσολογικό σχήμα 180 mg (N = 274)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες [†] όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 -4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία ^{a, β} Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές		Πνευμονία ^a
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων Αυξημένη APTT Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων
	Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Αυξημένη APTT Αναιμία
	Όχι συχνές		Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία Υπερινσουλιναιμία ^γ Υποφωσφοραιμία Υπομαγνησιαιμία Υπερασβεστιαίμια Υπονατρίαμια Υποκαλιαιμία Μειωμένη όρεξη	
	Συχνές		υποφωσφοραιμία Υπεργλυκαιμία Υπονατρίαμια Υποκαλιαιμία Μειωμένη όρεξη

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες [†] όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 -4
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ^δ Περιφερική νευροπάθεια ^ε Ζάλη	
	Συχνές	Δυσλειτουργία της μνήμης Δυσγευσία	Κεφαλαλγία ^δ Περιφερική νευροπάθεια ^ε
	Όχι συχνές		Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Οπτική διαταραχή ^{στ}	
	Συχνές		Οπτική διαταραχή ^{στ}
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία ^ς Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Ταχυκαρδία ^η Αίσθημα παλμών	Παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Όχι συχνές		Βραδυκαρδία ^ς
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση ^θ	Υπέρταση ^θ
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας Δύσπνοια ^ι	
	Συχνές	Πνευμονίτιδα ^{ια}	Πνευμονίτιδα ^{ια} Δύσπνοια ^ι
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση Διάρροια Αυξημένη αμυλάση Ναυτία Έμετος Κοιλιακός πόνος ^{ιβ} Δυσκοιλιότητα Στοματίτιδα ^{ιγ}	Αυξημένη λιπάση
	Συχνές	Ξηροστομία Δυσπεψία Μετεωρισμός	Αυξημένη αμυλάση Ναυτία Κοιλιακός πόνος ^{ιβ} Διάρροια
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	Έμετος Στοματίτιδα ^{ιγ} Δυσπεψία Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη AST Αυξημένη ALT Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	
	Συχνές	Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος Υπερχοληρυθριναιμία	Αυξημένη ALT Αυξημένη AST Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
	Όχι συχνές		Υπερχοληρυθριναιμία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες [†] όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 -4
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^δ Κνησμός ^ε	
	Συχνές	Ξηροδερμία Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Εξάνθημα ^δ Αντίδραση φωτοευαισθησίας
	Όχι συχνές		Ξηροδερμία Κνησμός ^ε
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αυξημένη CPK αίματος Μυαλγία ^{στ} Αρθραλγία	Αυξημένη CPK αίματος
	Συχνές	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος Πόνος σε άκρο Μυοσκελετική δυσκαμψία	
	Όχι συχνές		Πόνος σε άκρο Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος Μυαλγία ^{στ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση ^ζ Οίδημα ^η Πυρεξία	
	Συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος Δυσφορία στον θώρακα Άλγος	Κόπωση ^ζ
	Όχι συχνές		Πυρεξία Οίδημα ^η Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη ^θ Μειωμένο σωματικό βάρος	
	Όχι συχνές		Μειωμένο σωματικό βάρος

[†] Οι συχνότητες των όρων των ΑΕ που σχετίζονται με μεταβολές στα αποτελέσματα βιοχημικών και αιματολογικών εργαστηριακών εξετάσεων προσδιορίστηκαν με βάση τη συχνότητα μη φυσιολογικών μεταβολών των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε σχέση με την τιμή αναφοράς.

^α Περιλαμβάνει τις: άτυπη πνευμονία, πνευμονία, πνευμονία από εισρόφιση, πνευμονία από κρυπτόκοκκο, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονική λοίμωξη

^β Περιλαμβάνει συμβάντα βαθμού 5

^γ Ο βαθμός δεν εφαρμόζεται

^δ Περιλαμβάνει τις: κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα, δυσανεξία κεφαλής, ημικρανία, κεφαλαλγία από τάση

^ε Περιλαμβάνει: παραισθησία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσαισθησία, υπεραισθησία, υπαισθησία, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροτοξικότητα, περιφερική κινητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, αίσθηση εγκαύματος, μεθερπητική νευραλγία

^{στ} Περιλαμβάνει τις: μεταβολές της αντίληψης βάθους του οπτικού πεδίου, καταρράκτη, επίκτητη αχρωματοψία, διπλωπία, γλαύκωμα, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, οίδημα της ωχράς κηλίδας, φωτοφοβία, φωτοψία, οίδημα αμφιβληστροειδή, όραση θαμπή, μειωμένη οπτική οξύτητα, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, βλάβη της όρασης, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, παροδική αμαύρωση

^ζ Περιλαμβάνει τις: βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία

^η Περιλαμβάνει τις: φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυκαρδία, κολπική ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή συχνότητα^θ

Περιλαμβάνει τις: αυξημένη αρτηριακή πίεση, διαστολική υπέρταση, υπέρταση, συστολική υπέρταση

^θ Περιλαμβάνει τις: δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση

^{ια} Περιλαμβάνει τις: διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα

^{ιβ} Περιλαμβάνει τις: κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, επιγαστρική δυσφορία

^{ιγ} Περιλαμβάνει τις: αφθώδη στοματίτιδα, στοματίτιδα, αφθώδες έλκος, εξέλκωση του στόματος, φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες† όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4
			^{1δ} Περιλαμβάνει τις: δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, αποφολιωτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, δερματίτιδα από επαφή, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, κνίδωση, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα ^{1ε} Περιλαμβάνει κνησμό, αλλεργικό κνησμό, γενικευμένο κνησμό, κνησμό γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπικό κνησμό ^{1στ} Περιλαμβάνει τις: μυοσκελετικό πόνο, μυαλγία, μυϊκούς σπασμούς, μυϊκό σφίξιμο, μυϊκές δεσμιδώσεις, μυοσκελετική δυσανεξία ^{1ς} Περιλαμβάνει τις: εξασθένιση, κόπωση ^{1η} Περιλαμβάνει τις: οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, περικογχικό οίδημα, πρησμένο πρόσωπο, γενικευμένο οίδημα, περιφερική διόγκωση, αγγειοοίδημα, οίδημα χειλιών, περικογχικό οίδημα, δερματικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου ^{1θ} Περιλαμβάνει τις: χοληστερόλη αίματος αυξημένη, υπερχολερυθριναιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην ALTA 1L, 2,9% των ασθενών παρουσίασαν ΔΠ/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού νωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 8 ημερών), με ΔΠ/πνευμονίτιδα βαθμού 3-4 στο 2,2% των ασθενών. Δεν υπήρχαν περιστατικά θανατηφόρου ΔΠ/πνευμονίτιδας. Επιπλέον, 3,7% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία.

Στην ALTA, 6,4% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες κάποιου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της ΔΠ/πνευμονίτιδας, της πνευμονίας και της δύσπνοιας, νωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 9 ημερών, διάμεσος χρόνος έναρξης εμφάνισης: 2 ημέρες). 2,7% των ασθενών είχαν πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 και 1 ασθενής (0,5%) είχε θανατηφόρο πνευμονία. Μετά από πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2, είτε η θεραπεία με το Alunbrig διακοπτόταν και κατόπιν ξανάρχιζε, είτε η δόση μειωνόταν. Πρώιμες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν επίσης σε μια μελέτη κλιμακούμενης δόσης σε ασθενείς (N = 137) (Μελέτη 101), συμπεριλαμβανομένων τριών θανατηφόρων περιπτώσεων (υποξία, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονία). Επιπλέον, 2,3% των ασθενών στην ALTA παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία, με 2 ασθενείς να έχουν πνευμονίτιδα βαθμού 3 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηλικιωμένοι

Πρώιμη πνευμονική ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε σε ποσοστό 10,1% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 3,1% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

Υπέρταση

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 30% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, με το 11% να έχουν υπέρταση βαθμού 3. Μείωση της δόσης λόγω υπέρτασης έλαβε χώρα στο 1,5% στο σχήμα των 180 mg. Η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, σε όλους τους ασθενείς, αυξανόταν με τον χρόνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Βραδυκαρδία

Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg.

Καρδιακές συχνότητες μικρότερες από 50 σφύξεις το λεπτό (bpm) αναφέρθηκαν στο 8,4% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οπτική διαταραχή

Ανεπιθύμητες ενέργειες οπτικής διαταραχής αναφέρθηκαν στο 14% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Μεταξύ αυτών αναφέρθηκαν τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 (1,1%), συμπεριλαμβανομένων του οιδήματος της ωχράς κηλίδας και του καταρράκτη.

Μείωση της δόσης λόγω οπτικής διαταραχής έλαβε χώρα σε δύο ασθενείς (0,7%) στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Περιφερική νευροπάθεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκαν στο 20% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg. Στο τριάντα τρία τοις εκατό των ασθενών όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας υποχώρησαν. Η διάμεση διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικής νευροπάθειας ήταν 6,6 μήνες, με μέγιστη διάρκεια 28,9 μήνες.

Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK)

Στην ALTA 1L και στην ALTA, αυξήσεις της CPK αναφέρθηκαν στο 64% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Η επίπτωση αυξήσεων της CPK βαθμού 3-4 ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των αυξήσεων της CPK ήταν 28 ημέρες.

Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της CPK έλαβε χώρα στο 10% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων

Αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης αναφέρθηκαν στο 47% και στο 54% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αυξήσεις σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την αμυλάση και τη λιπάση ήταν 7,7% και 15%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση για τις αυξήσεις της αμυλάσης και για τις αυξήσεις της λιπάσης ήταν 17 ημέρες και 29 ημέρες, αντίστοιχα.

Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της λιπάσης και της αμυλάσης έλαβε χώρα στο 4,7% και στο 2,9% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Αυξήσεις των ALT και AST αναφέρθηκαν στο 49% και στο 68% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αυξήσεις σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την ALT και την AST ήταν 4,7% και 3,6%, αντίστοιχα.

Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της ALT και της AST έλαβε χώρα στο 0,7% και στο 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπεργλυκαιμία

Το εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών παρουσίασαν υπεργλυκαιμία. Υπεργλυκαιμία βαθμού 3 σημειώθηκε στο 6,6% των ασθενών.

Για κανέναν ασθενή δεν μειώθηκε η δόση λόγω υπεργλυκαιμίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: + 30 213 2040380/337, φαξ: + 30 210 6549585, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με το Alunbrig. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθείτε τον ασθενή για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) και παρέχετε κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλαστικός παράγοντας, αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XE43

Μηχανισμός δράσης

Η μπριγκατινίμη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που στοχεύει στην ALK, στο c-ros ογκογόνο 1 (ROS1) και στον υποδοχέα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1R). Η μπριγκατινίμη ανέστειλε την αυτοφωσφορυλίωση της ALK και τη μεσολαβούμενη από την ALK φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης σηματοδότησης καθόδου STAT3 σε δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo*.

Η μπριγκατινίμη ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό *in vitro* κυτταρικών γραμμών που εκφράζουν τις πρωτεΐνες σύντηξης EML4-ALK και NPM-ALK και κατέδειξε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της αύξησης θετικού στην EML4-ALK ξενομοσχεύματος MMKP σε μύες. Η μπριγκατινίμη ανέστειλε την *in vitro* και την *in vivo* βιωσιμότητα κυττάρων που εκφράζουν μεταλλαγμένες μορφές της EML4-ALK που συσχετίζονται με ανθεκτικότητα σε αναστολείς της ALK, συμπεριλαμβανομένων των G1202R και L1196M.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη Μελέτη 101, το δυναμικό παράτασης του διαστήματος QT του Alunbrig αξιολογήθηκε σε 123 ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες μετά από δόσεις 30 mg έως 240 mg μπριγκατινίμης μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη μέση μεταβολή του QTcF (διορθωμένου με τη μέθοδο Fridericia QT) από την τιμή αναφοράς ήταν μικρότερη των 10 msec. Μια ανάλυση έκθεσης-QT δεν κατέδειξε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του διαστήματος QT.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ALTA 1L

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alunbrig αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη (1:1) πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης (ALTA 1L) σε 275 ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο θετικό στην ALK MMKP που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία στόχευσης της ALK. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας επέτρεπαν την ένταξη ασθενών με τεκμηριωμένη αναδιάταξη της ALK με βάση τοπική εξέταση προτύπου φροντίδας και κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0-2. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να έχουν υποβληθεί σε έως 1 προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας σε περίπτωση τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου. Οι νευρολογικά σταθεροί ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) που είχαν ή δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των λεπτομηνιγγικών μεταστάσεων, ήταν επιλέξιμοι. Ασθενείς με ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονίτιδας από φαρμακοθεραπεία ή πνευμονίτιδας από ακτινοβολία αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Alunbrig 180 mg μία φορά την ημέρα με εισαγωγική περίοδο 7 ημερών σε δόση 90 mg μία φορά την ημέρα (N = 137) είτε από του στόματος κριζοτινίμη 250 mg δύο φορές την ημέρα (N = 138). Η τυχαιοποίηση ήταν στρωματοποιημένη με βάση τις μεταστάσεις στον εγκέφαλο (παρουσία, απουσία) και την προηγούμενη χρήση χημειοθεραπείας για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (ναι, όχι).

Ο κύριος δείκτης μέτρησης της έκβασης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1)], όπως αξιολογήθηκε από μια Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (BIRC). Οι πρόσθετοι δείκτες μέτρησης της έκβασης, όπως αξιολογήθηκαν από την BIRC, συμπεριλάμβαναν το ποσοστό επιβεβαιωμένης αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), τον χρόνο έως την ανταπόκριση, το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR), την ενδοκρανιακή ORR, την ενδοκρανιακή PFS και την ενδοκρανιακή DOR. Στις εκβάσεις που αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή περιλαμβάνονταν η PFS και η συνολική επιβίωση.

Τα δημογραφικά στοιχεία κατά την ένταξη στη δοκιμή και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην ALTA 1L ήταν διάμεση ηλικία 59 ετών (εύρος 27 έως 89, 32% 65 και άνω), 59% Λευκοί και 39% Ασιάτες, 55% γυναίκες, 39% ECOG PS 0 και 56% ECOG PS 1, 58% άτομα που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, 93% με νόσο Σταδίου IV, 96% με ιστολογική επιβεβαίωση αδενοκαρκινώματος, 30% με μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την ένταξη στη δοκιμή, 14% με προηγούμενη ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου και 27% με προηγούμενη χημειοθεραπεία. Οι θέσεις εξωθωρακικής μετάστασης περιλάμβαναν τον εγκέφαλο (30% των ασθενών), τα οστά (31% των ασθενών) και το ήπαρ (20% των ασθενών). Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης ήταν 97% για το Alunbrig και 99% για την κριζοτινίμη.

Κατά την πρωτεύουσα ανάλυση που εκτελέστηκε σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 11 μηνών στο σκέλος με Alunbrig, η μελέτη ALTA 1L εκπλήρωσε το πρωτεύον τελικό σημείο της καταδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS βάσει της BIRC. Μια προσδιορισμένη στο πρωτόκολλο ανάλυση αποτελεσματικότητας που εκτελέστηκε σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 24,9 μηνών στο σκέλος με Alunbrig αποτέλεσε τη βάση για τα αποτελέσματα από αυτήν τη μελέτη (Πίνακας 4 και Εικόνα 1).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στην ALTA IL (πληθυσμός ITT)

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Alunbrig N = 137	Κριζοτινίμπη N = 138
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	24,9 (εύρος: 0–34,1)	15,2 (εύρος: 0,1–36)
Κύριες παράμετροι αποτελεσματικότητας		
PFS (BIRC)		
Αριθμός ασθενών με συμβάντα, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Εξέλιξη της νόσου, n (%)	56 (40,9%) ^α	82 (59,4%) ^β
Θάνατος, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Διάμεση (σε μήνες) (95% CI)	24 (18,5, ME)	11 (9,2, 12,9)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,49 (0,35, 0,68)	
Τιμή p με λογαριθμική κατάταξη ^γ	< 0,0001	
Δευτερεύουσες παράμετροι αποτελεσματικότητας		
Ποσοστό Επιβεβαιωμένης Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (BIRC)		
Άτομα με ανταπόκριση, n (%) (95% CI)	101 (73,7%) (65,5, 80,9)	85 (61,6%) (52,9, 69,7)
Τιμή p ^{γ,δ}	0,0342	
Πλήρης ανταπόκριση, %	14,6%	8,7%
Μερική ανταπόκριση, %	59,1%	52,9%
Διάρκεια Επιβεβαιωμένης Ανταπόκρισης (BIRC)		
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	ME (19,4, ME)	13,8 (9,3, 20,8)
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός Συμβάντων, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Διάμεση (σε μήνες) (95% CI)	ME (ME, ME)	ME (ME, ME)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,92 (0,57, 1,47)	
Τιμή p με λογαριθμική κατάταξη ^δ	0,7710	

BIRC = Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, ME = Μη Εκτιμώμενο, CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης

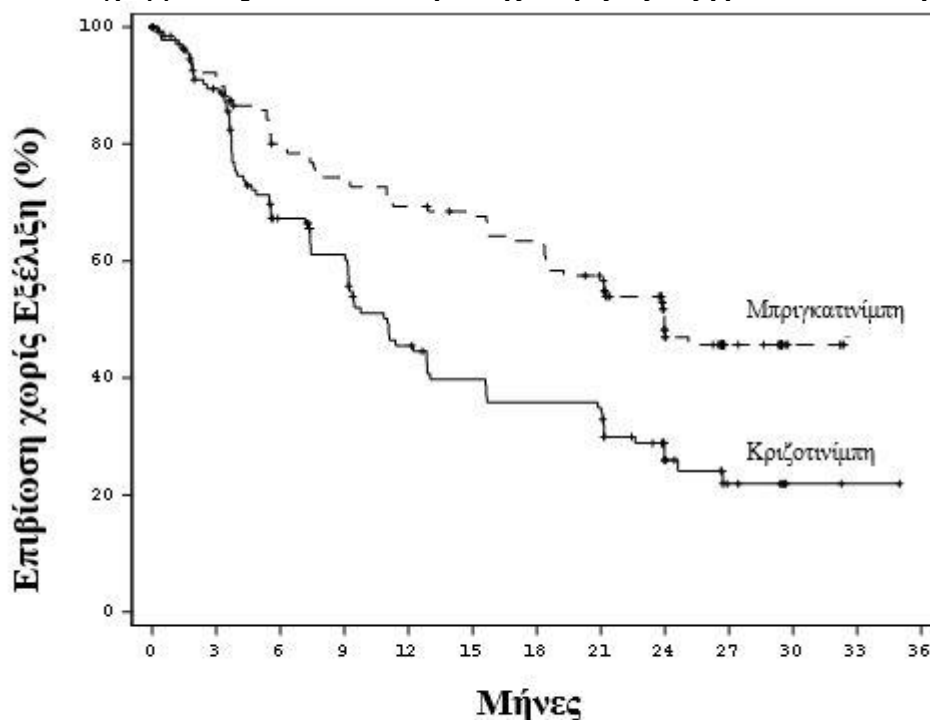
^α Περιλαμβάνει 2 ασθενείς με παρηγορητική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου

^β Περιλαμβάνει 8 ασθενείς με παρηγορητική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου

^γ Στρωματοποίηση βάσει παρουσίας απομονωμένων μεταστάσεων ΚΝΣ κατά την ένταξη στη δοκιμή και προηγούμενης χημειοθεραπείας για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο για δοκιμή λογαριθμικής κατάταξης και δοκιμή Cochran Mantel-Haenszel, αντίστοιχα

^δ Από δοκιμή Cochran Mantel-Haenszel

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη βάσει BIRC στην ALTA 1L



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

Η αξιολόγηση της ενδοκρανιακής αποτελεσματικότητας από την BIRC σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 σε ασθενείς με οποιοσδήποτε μεταστάσεις στον εγκέφαλο και ασθενείς με μετρήσιμες μεταστάσεις στον εγκέφαλο (≥ 10 mm στη διάμετρο μεγαλύτερου μήκους) κατά την ένταξη στη δοκιμή συνοψίζεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ενδοκρανιακή Αποτελεσματικότητα βάσει αξιολόγησης BIRC σε Ασθενείς στην ALTA 1L

Παράμετροι Αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με Μετρήσιμες Μεταστάσεις στον Εγκέφαλο κατά την Ένταξη στη Δοκιμή	
	Alunbrig N = 18	Κριζοτινίμη N = 23
Ποσοστό Επιβεβαιωμένης Ενδοκρανιακής Αντικειμενικής Ανταπόκρισης		
Άτομα με ανταπόκριση, n (%) (95% CI)	14 (77,8%) (52,4, 93,6)	6 (26,1%) (10,2, 48,4)
Τιμή p ^{α,β}	0,0014	
Πλήρης Ανταπόκριση %	27,8%	0
Μερική Ανταπόκριση %	50%	26,1%
Διάρκεια Επιβεβαιωμένης Ενδοκρανιακής Ανταπόκρισης^γ		
Διάρκεια (μήνες) (95% CI)	ME (5,7, ME)	9,2 (3,9, 9,2)
Ασθενείς με Οποιοσδήποτε Μεταστάσεις στον Εγκέφαλο κατά την Ένταξη στη Δοκιμή		
	Alunbrig N = 47	Κριζοτινίμη N = 49
Ποσοστό Επιβεβαιωμένης Ενδοκρανιακής Αντικειμενικής Ανταπόκρισης		
Άτομα με ανταπόκριση, n (%) (95% CI)	31 (66%) (50,7, 79,1)	8 (16,3%) (7,32, 29,7)
Τιμή p ^{α,β}	< 0,0001	
Πλήρης Ανταπόκριση (%)	44,7%	4,1%
Μερική Ανταπόκριση (%)	21,3%	12,2%

Διάρκεια Επιβεβαιωμένης Ενδοκρανιακής Ανταπόκρισης^γ		
Διάρκηση (μήνες) (95% CI)	24 (16,9, ME)	9,2 (3,9, ME)
Ενδοκρανιακή PFS^δ		
Αριθμός Ασθενών με Συμβάντα, n (%)	21 (44,7%)	32 (65,3%)
Εξέλιξη της Νόσου, n (%)	21 (44,7%) ^ε	29 (59,2%) ^{στ}
Θάνατος, n (%)	0	3 (6,1%)
Διάρκηση (σε μήνες) (95% CI)	24 (13, ME)	5,6 (3,7, 7,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	
Τιμή p με λογαριθμική κατάταξη	< 0,0001	

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ME = Μη Εκτιμώμενο

^α Στρωματοποίηση βάσει παρουσίας προηγούμενης χημειοθεραπείας για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο για δοκιμή λογαριθμικής κατάταξης και δοκιμή Cochran Mantel-Haenszel, αντίστοιχα

^β Από δοκιμή Cochran Mantel-Haenszel

^γ Μέτρηση από την ημερομηνία πρώτης επιβεβαιωμένης ενδοκρανιακής ανταπόκρισης έως την ημερομηνία ενδοκρανιακής εξέλιξης της νόσου (νέες ενδοκρανιακές βλάβες, αύξηση διαμέτρου ενδοκρανιακής στοχευόμενης βλάβης $\geq 20\%$ από το ναδίρ ή αδιαμφισβήτητη εξέλιξη ενδοκρανιακών μη στοχευόμενων βλαβών) ή θανάτου ή διακοπής καταγραφής δεδομένων

^δ Μέτρηση από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία ενδοκρανιακής εξέλιξης της νόσου (νέες ενδοκρανιακές βλάβες, αύξηση διαμέτρου ενδοκρανιακής στοχευόμενης βλάβης $\geq 20\%$ από το ναδίρ ή αδιαμφισβήτητη εξέλιξη ενδοκρανιακών μη στοχευόμενων βλαβών) ή θανάτου ή διακοπής καταγραφής δεδομένων.

^ε Περιλαμβάνει 1 ασθενή με παρηγορητική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου

^{στ} Περιλαμβάνει 2 ασθενείς με παρηγορητική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου

ALTA

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alunbrig αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης (ALTA) σε 222 ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό θετικό στην ALK MMKP που είχαν παρουσιάσει εξέλιξη ενώ ήταν υπό θεραπεία με κριζοτινίμη. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας επέτρεπαν την ένταξη ασθενών με τεκμηριωμένη αναδιάταξη της ALK με βάση επικυρωμένη δοκιμή, κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 – 2 και προηγούμενη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) συμπεριλήφθηκαν, με την προϋπόθεση ότι ήταν νευρολογικά σταθεροί και δεν απαιτούσαν αυξανόμενη δόση κορτικοστεροειδών. Ασθενείς με ιστορικό διάρκειας πνευμονοπάθειας ή πνευμονίτιδας σχετιζόμενης με φάρμακο αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λόγο 1:1 να λάβουν Alunbrig είτε 90 mg μία φορά την ημέρα (σχήμα 90 mg, N = 112) είτε 180 mg μία φορά την ημέρα με εισαγωγική περίοδο 7 ημερών με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα (σχήμα 180 mg, N = 110). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 22,9 μήνες. Η τυχαιοποίηση ήταν στρωματοποιημένη με βάση τις μεταστάσεις στον εγκέφαλο (παρουσία, απουσία) και την καλύτερη προηγούμενη ανταπόκριση στη θεραπεία με κριζοτινίμη (πλήρης ή μερική ανταπόκριση, οποιαδήποτε άλλη ανταπόκριση/μη γνωστή).

Το κύριο μέτρο έκβασης ήταν το ποσοστό επιβεβαιωμένης αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1)], όπως αξιολογήθηκε από έναν ερευνητή. Τα πρόσθετα μέτρα έκβασης συμπεριλάμβαναν την επιβεβαιωμένη ORR όπως αξιολογήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC), τον χρόνο έως την ανταπόκριση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), τη συνολική επιβίωση και την ενδοκρανιακή ORR και ενδοκρανιακή DOR όπως αξιολογήθηκε από μια IRC.

Τα δημογραφικά στοιχεία κατά την ένταξη στη δοκιμή και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην ALTA ήταν διάμεση ηλικία 54 ετών (εύρος 18 έως 82, 23% 65 και άνω), 67% Λευκοί και 31% Ασιάτες, 57% γυναίκες, 36% ECOG PS 0 και 57% ECOG PS 1, 7% ECOG PS2, 60% άτομα που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, 35% πρώην καπνιστές, 5% νυν καπνιστές, 98% Σταδίου IV, 97% αδενοκαρκίνωμα και 74% προηγούμενη χημειοθεραπεία. Οι πιο συχνές θέσεις εξωθωρακικής μετάστασης περιλάμβαναν 69% στον εγκέφαλο (εκ των οποίων 62% είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοβολία του εγκεφάλου), 39% στα οστά και 26% στο ήπαρ.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την ανάλυση της ALTA συνοψίζονται στον Πίνακα 6 και η καμπύλη Kaplan-Meier (KM) για την αξιολογηθείσα από τον ερευνητή PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στην ALTA (πληθυσμός ITT)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Σχήμα 90 mg* N = 112	Σχήμα 180 mg† N = 110	Σχήμα 90 mg* N = 112	Σχήμα 180 mg† N = 110
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Χρόνος έως την ανταπόκριση				
Διάμεση τιμή (μήνες)	1,8	1,9	1,8	1,9
Διάρκεια ανταπόκρισης				
Διάμεση τιμή (μήνες)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% CI	(9,2, 17,7)	(10,2, 19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη				
Διάμεση τιμή (μήνες)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% CI	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
Συνολική επιβίωση				
Διάμεση τιμή (μήνες)	29,5	34,1	ΔΕ	ΔΕ
95% CI	(18,2, ME)	(27,7, ME)	ΔΕ	ΔΕ
Πιθανότητα 12-μηνιαίας επιβίωσης (%)	70,3%	80,1%	ΔΕ	ΔΕ

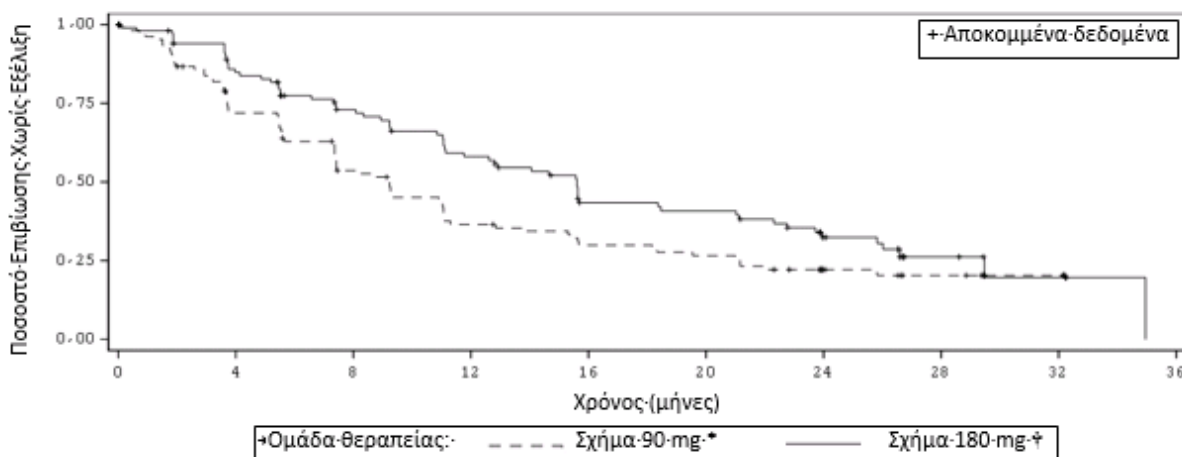
CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, ME = Μη Εκτιμώμενο, ΔΕ = Δεν Εφαρμόζεται

*Σχήμα 90 mg μία φορά την ημέρα

†Σχήμα 180 mg μία φορά την ημέρα με εισαγωγική περίοδο 7 ημερών με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα

‡Το διάστημα εμπιστοσύνης για την ORR όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή είναι 97,5% και όπως αξιολογήθηκε από την IRC 95%

Εικόνα 2: Επιβίωση Χωρίς Συστηματική Εξέλιξη Αξιολογηθείσα από τον Ερευνητή: Πληθυσμός ITT ανά Σκέλος Θεραπείας (ALTA)



Συνομογραφίες: ITT = με πρόθεση για θεραπεία

Σημείωση: Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη ορίστηκε ως ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως την ημερομηνία κατά την οποία έγινε για πρώτη φορά εμφανής η εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο, όποιο συμβεί πρώτο.

*Σχήμα 90 mg μία φορά την ημέρα

†Σχήμα 180 mg μία φορά την ημέρα με εισαγωγική περίοδο 7 ημερών με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα

Οι αξιολογήσεις από την IRC της ενδοκρανιακής ORR και της διάρκειας της ενδοκρανιακής ανταπόκρισης σε ασθενείς της ALTA με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις (≤ 10 mm στη μεγαλύτερη διάμετρο) κατά την ένταξη στη δοκιμή συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Ενδοκρανιακή αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την ένταξη στη δοκιμή στην ALTA

Αξιολογηθείσα από την IRC παράμετρος αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με μετρήσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την ένταξη στη δοκιμή	
	Σχήμα 90 mg* (N = 26)	Σχήμα 180 mg† (N = 18)
Ποσοστό ενδοκρανιακής αντικειμενικής ανταπόκρισης		
(%)	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
Ποσοστό ελέγχου ενδοκρανιακής νόσου		
(%)	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
Διάρκεια ενδοκρανιακής ανταπόκρισης‡		
Διάμεση τιμή (μήνες)	9,4	16,6
95% CI	(3,7, 24,9)	(3,7, ME)

%CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, ME = Μη Εκτιμώμενο

*Σχήμα 90 mg μία φορά την ημέρα

†Σχήμα 180 mg μία φορά την ημέρα με εισαγωγική περίοδο 7 ημερών με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα

‡Τα συμβάντα περιλαμβάνουν εξέλιξη της ενδοκρανιακής νόσου (νέες βλάβες, αύξηση της διαμέτρου της ενδοκρανιακής βλάβης-στόχου $\leq 20\%$ από το ελάχιστο ή αδιαμφισβήτητη εξέλιξη μη στοχευόμενων ενδοκρανιακών βλαβών) ή θάνατο.

Σε ασθενείς με οποιοσδήποτε εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την ένταξη στη δοκιμή, το ποσοστό ελέγχου της ενδοκρανιακής νόσου ήταν 77,8% (95% CI 67,2-86,3) στο σκέλος των 90 mg (N = 81) και 85,1% (95% CI 75-92,3) στο σκέλος των 180 mg (N = 74).

Μελέτη 101

Σε μια χωριστή μελέτη προσδιορισμού της δόσης, σε 25 ασθενείς με θετικό στην ALK MMKΠ που είχαν παρουσιάσει εξέλιξη ενώ ήταν υπό θεραπεία με κριζοτινίμη χορηγήθηκε Alunbrig στο σχήμα 180 mg μία φορά την ημέρα με εισαγωγική περίοδο 7 ημερών με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα. Από αυτούς τους ασθενείς, 19 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (76%, 95% CI: 55, 91) και η εκτιμώμενη κατά KM διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης μεταξύ των 19 ανταποκρινόμενων ασθενών ήταν 26,1 μήνες (95% CI: 7,9, 26,1). Η διάμεση PFS κατά KM ήταν 16,3 μήνες (95% CI: 9,2, ME) και η 12-μηνιαία πιθανότητα συνολικής επιβίωσης ήταν 84,0% (95% CI: 62,8, 93,7).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Alunbrig σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα του πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στη Μελέτη 101, μετά από χορήγηση από του στόματος μίας εφάπαξ δόσης μπριγκατινίμπης (30–240 mg) σε ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν 1-4 ώρες μετά τη

δόση. Μετά από μια εφάπαξ δόση και σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η συστηματική έκθεση ήταν ανάλογη με τη δόση στο εύρος δόσεων 60–240 mg μία φορά την ημέρα. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, παρατηρήθηκε μέτρια συσσώρευση (γεωμετρικός μέσος λόγος συσσώρευσης: 1,9 έως 2,4). Η γεωμετρική μέση C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης της μπριγκατινίμης σε δόσεις 90 mg και 180 mg μία φορά την ημέρα ήταν 552 και 1.452 ng/ml, αντίστοιχα, και η αντίστοιχη $AUC_{0-\tau}$ ήταν 8.165 και 20.276 h·ng/ml, αντίστοιχα. Η μπριγκατινίμη αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων πρωτεϊνών P-gr και BCRP.

Σε υγιή υποκείμενα, ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά μείωσε τη C_{max} της μπριγκατινίμης κατά 13% σε σύγκριση με ολονύκτια νηστεία, χωρίς επίδραση στην AUC. Η μπριγκατινίμη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η μπριγκατινίμη συνδεόταν μέτρια (91%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση δεν εξαρτιόταν από τη συγκέντρωση. Ο λόγος συγκεντρώσεων στο αίμα προς το πλάσμα ήταν 0,69. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν μπριγκατινίμη 180 mg μία φορά την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z/F) της μπριγκατινίμης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 307 l, υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι η μπριγκατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP2C8 και CYP3A4 και σε πολύ μικρότερη έκταση από το CYP3A5.

Μετά από χορήγηση από του στόματος μίας εφάπαξ δόσης 180 mg [^{14}C]μπριγκατινίμης σε υγιή υποκείμενα, η N-απομεθυλίωση και η σύζευξη με κυστεΐνη ήταν οι δύο κύριες μεταβολικές οδοί κάθαρσης. Στα ούρα και τα κόπρανα συνδυαστικά, απεκκρίθηκε 48%, 27% και 9,1% της ραδιενεργού δόσης ως αμετάβλητη μπριγκατινίμη, N-απομεθυλωμένη μπριγκατινίμη (AP26123) και σύζευγμα μπριγκατινίμης-κυστεΐνης, αντίστοιχα. Η αμετάβλητη μπριγκατινίμη ήταν το κύριο κυκλοφορούν ραδιενεργό συστατικό (92%) μαζί με την AP26123 (3,5%), τον κύριο μεταβολίτη όπως παρατηρήθηκε και *in vitro*. Σε ασθενείς, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η AUC πλάσματος της AP26123 ήταν < 10% της έκθεσης σε μπριγκατινίμη. Σε δοκιμασίες κινάσης και κυτταρικές δοκιμασίες *in vitro*, ο μεταβολίτης AP26123 ανέστειλε την ALK με περίπου 3 φορές χαμηλότερη ισχύ από την μπριγκατινίμη.

Αποβολή

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν μπριγκατινίμη 180 mg μία φορά την ημέρα, η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της μπριγκατινίμης από του στόματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 8,9 l/h και ο διάμεσος χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή από το πλάσμα ήταν 24 h.

Η κύρια οδός απέκκρισης της μπριγκατινίμης είναι στα κόπρανα. Σε έξι υγιή άρρενα υποκείμενα στο οποία χορηγήθηκε εφάπαξ από του στόματος δόση 180 mg [^{14}C]μπριγκατινίμης, 65% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και 25% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η αμετάβλητη μπριγκατινίμη αντιπροσώπευε το 41% και 86% της συνολικής ραδιενέργειας στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, με το υπόλοιπο να είναι μεταβολίτες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της μπριγκατινίμης χαρακτηρίστηκε σε υγιή υποκείμενα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (N = 9) και σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh, N = 6), μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh, N = 6) ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh, N = 6). Η φαρμακοκινητική της

μπριγκατινίμπης ήταν παρόμοια μεταξύ των υγιών υποκειμένων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και των ασθενών με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Η AUC_{0-12h} της μη δεσμευμένης ουσίας ήταν 37% υψηλότερη σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με ό,τι στα υγιή υποκείμενα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της μπριγκατινίμπης είναι παρόμοια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR \leq 30$ ml/min) με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών αναλύσεων πληθυσμού. Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής, η AUC_{0-12h} της μη δεσμευμένης ουσίας ήταν 94% υψηλότερη σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR < 30$ ml/min, N = 6) συγκρινόμενη με αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($eGFR \leq 90$ ml/min, N = 8) (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή και φύλο

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού κατέδειξαν ότι η φυλή και το φύλο δεν είχαν επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπριγκατινίμπης.

Ηλικία, σωματικό βάρος και συγκεντρώσεις λευκοματίνης

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι το σωματικό βάρος, η ηλικία και η συγκέντρωση λευκοματίνης δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μπριγκατινίμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι φαρμακολογικές μελέτες για την ασφάλεια με τη μπριγκατινίμπη αναγνώρισαν δυναμικό πνευμονικών επιδράσεων (μεταβολή του αναπνευστικού ρυθμού σε συγκέντρωση 1-2 φορές τη C_{max} στον άνθρωπο), καρδιαγγειακών επιδράσεων (μεταβολή της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, σε συγκέντρωση 0,5 φορές τη C_{max} στον άνθρωπο) και νεφρικές επιδράσεις (μειωμένη νεφρική λειτουργία, σε συγκέντρωση 1-2,5 φορές τη C_{max} στον άνθρωπο) αλλά δεν έδειξαν δυναμικό παράτασης του διαστήματος QT ή νευροληπτικών επιδράσεων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης με πιθανή σημασία για την κλινική χρήση ήταν ως ακολούθως: γαστρεντερικό σύστημα, μυελός των οστών, οφθαλμοί, όρχεις, ήπαρ, νεφροί, οστά και καρδιά. Αυτές οι επιδράσεις ήταν γενικά αναστρέψιμες κατά τη διάρκεια της περιόδου επαναφοράς χωρίς χορήγηση δόσης. Ωστόσο, οι επιδράσεις στους οφθαλμούς και τους όρχεις αποτέλεσαν αξιοσημείωτες εξαιρέσεις, λόγω της μη επαναφοράς.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, μεταβολές στους πνεύμονες (αφρώδη κυψελιδικά μακροφάγα) παρατηρήθηκαν σε πιθήκους σε $\leq 0,2$ φορές της ανθρώπινης AUC. Ωστόσο, αυτές ήταν ελάχιστες και παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν ως ευρήματα υποστρώματος σε πιθήκους στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί το φάρμακο, και δεν υπήρξαν κλινικές ενδείξεις αναπνευστικής δυσχέρειας σε αυτούς τους πιθήκους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την μπριγκατινίμπη.

Η μπριγκατινίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* στις δοκιμασίες βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης (Ames) ή χρωμοσωμικών εκτροπών σε κύτταρα θηλαστικών, αλλά αύξησε ελαφρά τον αριθμό μικροπυρήνων σε μια μικροπυρήνική δοκιμή σε μυελό των οστών σε αρουραίους. Ο μηχανισμός της επαγωγής μικροπυρήνων ήταν μη φυσιολογικός χρωμοσωμικός διαχωρισμός (ανευγονικότητα) και όχι κλαστογόνος επίδραση στα χρωμοσώματα. Η δράση αυτή παρατηρήθηκε σε έκθεση περίπου πενταπλάσια της ανθρώπινης σε δόση 180 mg μία φορά την ημέρα.

Η μπριγκατινίμη μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα των αρσενικών. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα παρατηρήθηκε τοξικότητα για τους όρχεις. Στους αρουραίους, τα ευρήματα συμπεριλάμβαναν μικρότερο βάρος των όρχεων, σπερματοδόχων κύστεων και προστάτη αδένα και εκφύλιση των ορχικών σωληναρίων. Αυτές οι επιδράσεις δεν ήταν αναστρέψιμες κατά τη διάρκεια της περιόδου επαναφοράς. Σε πιθήκους, τα ευρήματα συμπεριλάμβαναν μειωμένο μέγεθος όρχεων με μικροσκοπικές ενδείξεις υποσπερματογένεσης. Αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες κατά τη διάρκεια της περιόδου επαναφοράς. Συνολικά, αυτές οι επιδράσεις στα αρσενικά όργανα αναπαραγωγής σε αρουραίους και πιθήκους παρουσιάστηκαν σε εκθέσεις $\leq 0,2$ φορές την AUC που παρατηρείται σε ασθενείς στη δόση 180 mg μία φορά την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς ανεπιθύμητες ενέργειες στα όργανα αναπαραγωγής θηλέων σε γενικές τοξικολογικές μελέτες σε αρουραίους και πιθήκους.

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης στην οποία σε κυοφορούντες αρουραίους χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις μπριγκατινίμης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη δόση σκελετικές ανωμαλίες σε δόσεις χαμηλές έως και 0,7 φορές την ανθρώπινη έκθεση σύμφωνα με την AUC στη δόση 180 mg μία φορά την ημέρα. Τα ευρήματα συμπεριλάμβαναν εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου και σκελετικές μεταβολές.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπου A)

Υδροφοβο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολυβινυλική αλκοόλη

Διοξείδιο του τιτανίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 χρόνια

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλές ευρύστομες φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο, αποτελούμενο από δύο μέρη, με κλείσιμο με φύλλο επικάλυψης επαγωγικής σφράγισης, που περιέχουν είτε 60 είτε 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μαζί με ένα δοχείο από HDPE που περιέχει αφυγραντικό μοριακού ηθμού.

Διαυγής, θερμικά διαμορφώσιμη κυψέλη πολυ-χλωρο-τρι-φθορο-αιθυλενίου (PCTFE) με θερμικά σφραγιζόμενο κάλυμμα από πολυστρωματικό φύλλο χάρτου, που περιέχει είτε 28, 56 είτε 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλές ευρύστομες φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο, αποτελούμενο από δύο μέρη, με κλείσιμο με φύλλο επικάλυψης επαγωγικής σφράγισης, που περιέχουν είτε 7 είτε 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μαζί με ένα δοχείο από HDPE που περιέχει αφυγραντικό μοριακού ηθμού.

Διαυγής, θερμικά διαμορφώσιμη κυψέλη πολυ-χλωρο-τρι-φθορο-αιθυλενίου (PCTFE) με θερμικά σφραγιζόμενο κάλυμμα από πολυστρωματικό φύλλο χάρτου, που περιέχει είτε 7 είτε 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλές ευρύστομες φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο, αποτελούμενο από δύο μέρη, με κλείσιμο με φύλλο επικάλυψης επαγωγικής σφράγισης, που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μαζί με ένα δοχείο από HDPE που περιέχει αφυγραντικό μοριακού ηθμού.

Διαυγής, θερμικά διαμορφώσιμη κυψέλη πολυ-χλωρο-τρι-φθορο-αιθυλενίου (PCTFE) με θερμικά σφραγιζόμενο κάλυμμα από πολυστρωματικό φύλλο χάρτου, που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig 90 mg και 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία αποτελείται από ένα εξωτερικό κουτί με δύο εσωτερικά κουτιά που περιέχουν:

- Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
1 διαυγή, θερμικά διαμορφώσιμη κυψέλη πολυ-χλωρο-τρι-φθορο-αιθυλενίου (PCTFE) με θερμικά σφραγιζόμενο κάλυμμα από πολυστρωματικό φύλλο χάρτου, που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
3 διαυγείς, θερμικά διαμορφώσιμες κυψέλες πολυ-χλωρο-τρι-φθορο-αιθυλενίου (PCTFE) με θερμικά σφραγιζόμενο κάλυμμα από πολυστρωματικό φύλλο χάρτου, που περιέχει 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να διατηρούν το δοχείο με το αφυγραντικό μέσα στη φιάλη και να μην το καταπίνουν.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1264/001	60 δισκία σε φιάλη
EU/1/18/1264/002	120 δισκία σε φιάλη
EU/1/18/1264/011	28 δισκία σε κουτί
EU/1/18/1264/003	56 δισκία σε κουτί
EU/1/18/1264/004	112 δισκία σε κουτί

Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1264/005	7 δισκία σε φιάλη
EU/1/18/1264/006	30 δισκία σε φιάλη
EU/1/18/1264/007	7 δισκία σε κουτί
EU/1/18/1264/008	28 δισκία σε κουτί

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1264/009	30 δισκία σε φιάλη
EU/1/18/1264/010	28 δισκία σε κουτί

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg δισκία σε κουτί
------------------	---

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1 Απριλίου 2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.