

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 30 mg filmtabletta  
Alunbrig 90 mg filmtabletta  
Alunbrig 180 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Alunbrig 30 mg filmtabletta  
30 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)  
56 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Alunbrig 90 mg filmtabletta  
90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)  
168 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)  
336 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Alunbrig 30 mg filmtabletta  
Kerek, fehér vagy törtefehér színű, kb. 7 mm hosszú, egyik oldalán „U3” mélynyomású jelzéssel ellátott, másik oldalán sima filmtabletta.

Alunbrig 90 mg filmtabletta  
Ovális, fehér vagy törtefehér színű, kb. 15 mm hosszú, egyik oldalán „U7” mélynyomású jelzéssel ellátott, másik oldalán sima filmtabletta.

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
Ovális, fehér vagy törtefehér színű, kb. 19 mm átmérőjű, egyik oldalán „U13” mélynyomású jelzéssel ellátott, másik oldalán sima filmtabletta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Alunbrig monoterápiában javallott korábban krizotinibbel kezelt, anaplasticus lymphoma kináz (ALK)-pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek számára.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az t egy, a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában tapasztalattal rendelkező orvosnak kell megkezdnie, illetve felügyelnie.

Az Alunbrig-kezelés megkezdése előtt az ALK-pozitív nem kissejtes tüdőcarcinoma státuszt ismerni kell. Az ALK-pozitív nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kiválasztásához validált ALK vizsgálatra van szükség (lásd 5.1 pont). Az ALK-pozitív nem-kissejtes tüdőcarcinoma értékelését olyan laboratóriumnak kell elvégeznie, amely jártassága az adott technikát illetően bizonyított.

#### Adagolás

Az Alunbrig javasolt kezdő dózisa naponta egyszer 90 mg az első 7 napon, majd naponta egyszer 180 mg.

Amennyiben az Alunbrig-kezelést 14 napig vagy annál hosszabb ideig megszakítják, a kezelést naponta egyszer 90 mg-os dózissal kell folytatni 7 napon keresztül, mielőtt a dózist a korábban tolerált dózissra emelnék.

Amennyiben a beteg elfelejt bevenni egy dózist vagy hány a dózis bevétele után, nem szabad bevennie kétszeres adagot, a következő adagot pedig a megszokott időben kell bevennie.

A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező a hatása.

#### Dózismódosítás

Az adagolás felfüggesztésére és/vagy a dózis csökkentésére lehet szükség az egyéni biztonságtól és tolerálhatóságtól függően.

Az Alunbrig dózismódosításait az 1. táblázat foglalja össze.

#### **1. táblázat: Az Alunbrig javasolt dóziscsökkentési szintjei**

Dózis	Dóziscsökkentési szintek		
	Első	Második	Harmadik
90 mg naponta egyszer (az első 7 napon)	csökkentse napi egyszeri 60 mg-ra	végleges abbahagyás	nem értelmezhető
180 mg naponta egyszer	csökkentse napi egyszeri 120 mg-ra	csökkentse napi egyszeri 90 mg-ra	csökkentse napi egyszeri 60 mg-ra

Az Alunbrig szedését végleg abba kell hagyni, amennyiben a beteg nem tolerálja a 60 mg-os napi dózist.

Az Alunbrig mellékhatásainak enyhítésére szolgáló dózismódosítására vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat összegzi.

**2. táblázat: Az Alunbrig javasolt dózismódosításai a mellékhatások enyhítése érdekében**

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Interstitalis tüdőbetegség (ITB)/pneumonitis	1. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amennyiben egy adott mellékhatás a kezelés első 7 napján jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd azonos dózisszinttel folytatni, mely dózisszint nem emelhető a napi egyszeri 180 mg-os dózis fölé.</li> <li>Amennyiben az ITB/pneumonitis a kezelés első 7 napját követően jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd azonos dózisszinttel kell folytatni.</li> <li>Amennyiben az ITB/pneumonitis újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
	2. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amennyiben az ITB/pneumonitis a kezelés első 7 napján jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatban leírt következő alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni, mely dózisszint nem emelhető a napi egyszeri 180 mg-os dózis fölé.</li> <li>Amennyiben az ITB/pneumonitis a kezelés első 7 napját követően jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni. Az Alunbrig-kezelést az 1. táblázatban leírt következő alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni.</li> <li>Amennyiben az ITB/pneumonitis újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
	3. vagy 4. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
Hypertonia	3. fokozatú hypertonia (SBP $\geq$ 160 Hgmm vagy DBP $\geq$ 100 Hgmm, orvosi beavatkozás, egynél több vérnyomáscsökkentő gyógyszer, illetve a korábban jelzettnél intenzívebb kezelés javallott)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia el nem éri az <math>\leq</math> 1. fokozatot (SBP &lt; 140 Hgmm és DBP &lt; 90 Hgmm), majd ugyanazzal a dózissal kell folytatni.</li> <li>Amennyiben a 3. fokozatú hypertonia újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia a <math>\leq</math> 1. fokozatnak megfelelő állapotba vissza nem tér, majd a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni az 1. táblázatnak megfelelően, vagy véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
	4. fokozatú hypertonia (életveszélyes következmények, sürgős orvosi beavatkozás javallt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia el nem éri az <math>\leq 1</math>. fokozatot (SBP &lt; 140 Hgmm és DBP &lt; 90 Hgmm), majd a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni az 1. táblázatnak megfelelően vagy véglegesen abba kell hagyni.</li> <li>• Amennyiben a 4. fokozatú hypertonia újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
Bradycardia (60 szívverés/perc értéknél alacsonyabb pulzusszám)	Szimptomatikus bradycardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amíg a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve azt meghaladó nyugalmi pulzusszám helyre nem áll, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni.</li> <li>• Amennyiben egy egyidejűleg alkalmazott, ismerten bradycardiát okozó gyógyszert azonosítanak, és a kezelést leállítják, vagy annak dózisént módosítják, az Alunbrig-kezelést a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve az azt meghaladó nyugalmi pulzusszám elérését követően azonos dózissal kell folytatni.</li> <li>• Amennyiben egy egyidejűleg alkalmazott, ismerten bradycardiát okozó gyógyszert sem azonosítanak, az állapot kialakulásához hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres kezelést nem állítják le, vagy annak dózisént nem módosítják, az Alunbrig-kezelést az 1. táblázatnak megfelelően, a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve az azt meghaladó nyugalmi pulzusszám elérését követően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
	Életveszélyes következményekkel járó bradycardia, sürgős beavatkozás szükséges	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amennyiben egy, az állapot kialakulásához hozzájáruló egyidejűleg alkalmazott gyógyszert azonosítanak, és a kezelést leállítják, vagy annak dózisént módosítják, az Alunbrig-kezelést a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve azt meghaladó nyugalmi pulzusszám elérését követően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni az 1. táblázatnak megfelelően, amennyiben az klinikailag indokolt, gyakoribb ellenőrzés mellett.</li> <li>• Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni, amennyiben nem azonosítható olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, amely hozzájárulhat a bradycardia kialakulásához.</li> <li>• Az Alunbrig alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, amennyiben a bradycardia ismételt jelentkezik.</li> </ul>

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
CPK-szint megemelkedése	CPK 3. fokozatú emelkedése (> 5,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést az <math>\leq 1.</math> fokozat (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) vagy a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd ugyanazzal a dózissal kell folytatni.</li> <li>Amennyiben a CPK 3. fokozatú emelkedése újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a <math>\leq 1.</math> fokozat (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>), illetve a kiindulási állapot eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
	CPK 4. fokozatú emelkedése (> 10,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést a <math>\leq 1.</math> fokozat (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) vagy a kiinduló állapot eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
Lipáz- vagy amilázszint emelkedése	Lipáz vagy amiláz 3. fokozatú emelkedése (> 2,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni az <math>\leq 1.</math> fokozat (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) vagy a kiindulási értékek eléréséig, majd ugyanazzal a dózissal kell folytatni.</li> <li>Amennyiben a lipáz vagy amiláz 3. fokozatú emelkedése újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a <math>\leq 1.</math> fokozat (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>), illetve a kiindulási állapot eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
	Lipáz vagy amiláz 4. fokozatú emelkedése (> 5,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést a <math>\leq 1.</math> fokozat (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
Májtoxicitás	Az alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy aszpartát-aminotranszferáz (AST) $\geq 3.$ fokozatú emelkedése (> 5,0 x ULN) $\leq 2 \times \text{ULN}$ bilirubin érték mellett	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek vagy az <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math> eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
	Az ALT, illetve az AST $\geq 2.$ fokozatú emelkedése (> 3 x ULN) az összbilirubin egyidejű $> 2 \times \text{ULN}$ fokozatú emelkedésével cholestasis és haemolysis nélkül	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Hyperglykaemia	3. fokozat (nagyobb, mint 250 mg/dl, illetve 13,9 mmol/l) vagy annál magasabb fokozat esetén	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amennyiben az optimális gyógyszeres kezeléssel nem biztosítható a megfelelő hyperglykaemiás kontroll, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni a megfelelő hyperglykaemiás kontroll biztosításáig. A kiindulási érték elérését követően az Alunbrig-kezelést az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni, vagy véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
Látászavar	2. vagy 3. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést a 1. fokozat vagy a kiinduló értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> </ul>
	4. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
Egyéb mellékhatások	3. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd azonos dózissal kell folytatni.</li> <li>Amennyiben a 3. fokozatú esemény újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni, vagy véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
	4. fokozat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.</li> <li>Amennyiben a 4. fokozatú esemény újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni a kiindulási értékek eléréséig, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni, vagy véglegesen abba kell hagyni.</li> </ul>
Bpm = beats per minute (szívverés percenként); CPK = Creatine Phosphokinase (kreatin-foszfokináz); DBP = diastolic blood pressure (diasztolés vérnyomás); HR = heart rate (pulzusszám); SBP = systolic blood pressure (szisztolés vérnyomás); ULN = upper limit of normal (normálérték felső határa)		

\*A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Nemzeti Rákellenes Intézet Mellékhatásokra vonatkozó Közös Terminológiai Kritériumai) alapján osztályozva. 4.0-ás verzió (NCI CTCAE v4).

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Az Alunbrig 65 éves és annál idősebb betegeknél történő alkalmazásának biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre álló korlátozott adatok alapján idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.8 pont). 85 évesnél idősebb betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos májkárosodásban (B. osztály a Child-Pugh szerint) szenvedő betegek esetében nincs szükség az Alunbrig dózisának módosítására. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (C. osztály a Child-Pugh szerint) napi egy alkalommal 60 mg-os csökkentett kezdő dózis 7 napon keresztül, majd naponta egyszer egy 120 mg-os dózis adása javasolt (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén (becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR)  $\geq 30$  ml/perc) nincs szükség az Alunbrig dózis módosítására. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (eGFR  $< 30$  ml/min) napi egy alkalommal 60 mg-os csökkentett kezdő dózis 7 napon keresztül, majd naponta egyszer egy 90 mg-os dózis adása javasolt (lásd 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő beteget különösen az első héten szoros megfigyelés alatt kell tartani az új, illetve súlyosbodó légzőszervi tünetek miatt, amelyek ITB/pneumonitisre utalnak (pl. nehézlégzés, köhögés stb.) (lásd 4.4 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az Alunbrig biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabbak esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Az Alunbrig szájon át alkalmazandó. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. Az Alunbrig bevehető étellel vagy anélkül.

A grépfrút és a grépfrútlé növelheti a brigatinib plazmakoncentrációit, ezért fogyasztásuk kerülendő (lásd 4.5 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Pulmonalis mellékhatások

Súlyos, életveszélyes és halálos légzőszervi mellékhatások, beleértve az ITB/pneumonitis tüneteit is, jelentkezhetnek az Alunbrig-gel kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont).

A legtöbb pulmonalis mellékhatást a kezelés első 7 napján figyelték meg. Az 1-2. fokozatú légzőszervi mellékhatások megszűntek a kezelés felfüggesztését, illetve a dózis módosítását követően. Az életkor növekedése és a krizotinib utolsó és az Alunbrig első dózisa között eltelt rövidebb időköz (kevesebb mint 7 nap) egymástól függetlenül társult nagyobb számban a pulmonalis mellékhatásokkal. Ezeket a tényezőket figyelembe kell venni az Alunbrig-kezelés megkezdésekor. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében ITB vagy gyógyszer által kiváltott pneumonitis szerepelt, kizárták a pivótális vizsgálatból.

Egyes betegeknek a pneumonitis az Alunbrig-kezelés későbbi szakaszában jelentkezett.

A betegeknek különösen a kezelés első hetében monitorozni kell az új, illetve súlyosbodó légzőszervi tüneteket (pl. nehézlégzés, köhögés stb.). A súlyosbodó légúti tünetekkel járó pneumonitist haladéktalanul ki kell vizsgálni. Pneumonitis gyanúja esetén az Alunbrig adását fel kell függeszteni, és ki kell vizsgálni a beteg tünetei háttérében álló egyéb okokat (pl. tüdőembólia, tumorprogresszió, ill. fertőzőes eredetű tüdőgyulladás). A dózist ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

### Hypertonia

Az Alunbrig-gal kezelt betegeknek hipertonia jelentkezett (lásd 4.8 pont).



A vérnyomást az Alunbrig-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell. A hypertóniát a vérnyomás rendezésére szolgáló standard irányelveknek megfelelően kell kezelni. A pulzusszámot gyakrabban kell ellenőrizni azoknál a betegeknél, akiknél nem kerülhető el az ismert bradycardiát okozó gyógyszer egyidejű alkalmazása. Súlyos hypertonia ( $\geq 3$ . fokozat) esetén az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia el nem éri az 1. fokozatot, illetve a kiindulási értékeket. A dózist ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

#### Bradycardia

Az Alunbrig-gal kezelt betegeknél bradycardia jelentkezett (lásd 4.8 pont). Az Alunbrig más, ismert bradycardiát okozó gyógyszerekkel kombinálva csak fokozott óvatossággal alkalmazható. A pulzusszámot és a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell.

Amennyiben tünetekkel járó bradycardia jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, és értékelni kell az ismert bradycardiát okozó egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket. A kiindulási értékek elérését követően a dózist ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont). Életveszélyes bradycardia esetén, amennyiben nem állapítható meg, hogy egy egyidejűleg alkalmazott gyógyszer járult-e hozzá a bradycardia kialakulásához, illetve amennyiben a bradycardia újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

#### Látászavar

Az Alunbrig-gal kezelt betegeknél mellékhatásként látászavar jelentkezett (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy minden, a látásukkal kapcsolatos tünetet jelentsenek. A látással kapcsolatos új vagy súlyosbodó tünetek esetében mérlegelni kell szemész szakorvos bevonását, illetve a dózis csökkentését (lásd 4.2 pont).

#### Emelkedett kreatin-foszfokináz (CPK)

Az Alunbrig-gal kezelt betegeknél a CPK-szint emelkedése jelentkezett (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy minden megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalomról, izomérzékenységről vagy izomgyengeségről számoljanak be. CPK-szinteket az Alunbrig-kezelés ideje alatt rendszeresen ellenőrizni kell. A CPK-szintemelkedés súlyosságától függően az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, és a dózist ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.2 pont).

#### Emelkedett hasnyálmirigyenzim értékek

Az Alunbrig-gal kezelt betegeknél az amiláz- és a lipázszint emelkedése jelentkezett (lásd 4.8 pont). A lipáz- és az amilázszintet rendszeresen ellenőrizni kell az Alunbrig-kezelés alatt. A kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények súlyosságától függően az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, és a dózist ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.2 pont).

#### Hepatotoxicitás

Alunbrig-gel kezelt betegeknél a májenzim értékek (aszpartát-aminotranszferáz, alanin-aminotranszferáz) és bilirubin emelkedése jelentkezett (lásd 4.8 pont). A májfunkciót, beleértve az AST-, ALT- és összbilirubinszintet az Alunbrig-kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően a kezelés első 3 hónapjában 2 hetente vizsgálni kell. Ezt követően rendszeres ellenőrzéseket kell végezni. A kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények súlyosságától függően a kezelést fel kell függeszteni, és a dózist ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.2 pont).

#### Hyperglykaemia

Alunbrig-gel kezelt betegeknél a szérum glükózsztint emelkedése volt megfigyelhető. Az éhomi szérum glükózsztintet az Alunbrig-kezelés megkezdése előtt értékelni, majd ezt követően rendszeresen ellenőrizni kell. Szükség esetén meg kell kezdeni vagy módosítani kell az antihyperglykémias gyógyszeres kezelést. Amennyiben az optimális egészségügyi ellátással nem biztosítható a hyperglykaemiás kontroll, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni megfelelő hyperglykaemiás kontroll biztosításáig; a kiindulási értékek elérésekor az 1. táblázatban leírtaknak megfelelően mérlegelni kell a dózis csökkentését, illetve az Alunbrig-kezelés végleges felfüggesztését.

### Gyógyszerkölsönhatások

Az Alunbrig erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az erős CYP3A-inhibitorok együttes adása nem kerülhető el, az Alunbrig dózisát 180 mg-ról 90 mg-ra, illetve 90 mg-ról 60 mg-ra kell csökkenteni. Az erős CYP3A-inhibitor kezelés felfüggesztése után az Alunbrig-kezelést azzal a dózissal kell folytatni, amelyet a beteg az erős CYP3A-inhibitor kezelés megkezdése előtt tolerált.

Az Alunbrig egyidejű alkalmazását erős, illetve mérsékelt CYP3A-induktorokkal kerülni kell (lásd 4.5 pont).

### Termékenység

A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy alkalmazzanak hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert az Alunbrig-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követő legalább 4 hónapon keresztül. Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes női partnerük van, javasolni kell, hogy a kezelés ideje alatt és az Alunbrig utolsó dózisát követően legalább 3 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak (lásd 4.6 pont).

### Laktóz

Az Alunbrig laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Gyógyszerek, amelyek növelhetik a brigatinib plazmakoncentrációját

#### CYP3A-inhibitorok

Az elvégzett *in vitro* vizsgálatok alátámasztották, hogy a brigatinib a CYP3A4/5 szubsztrátja. Egészséges vizsgálati alanyoknál egy erős CYP3A-inhibitor, az itraconazol, többszöri 200 mg-os napi kétszeri dózisának együttes adása egy egyszeri, 90 mg-os brigatinib dózissal 21%-kal növelte a brigatinib  $C_{max}$ -értékét, 101%-kal (2-szeresére) az  $AUC_{0-INF}$  értéket, illetve 82%-kal (2-szeresére) az  $AUC_{0-120}$  értéket, a 90 mg-os brigatinib dózis önmagában történő alkalmazásához képest. Erős CYP3A-inhibitorok az Alunbrig-gel történő együttes adását, ideértve többek között a vírusellenes gyógyszereket (pl. indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir), makrolid antibiotikumokat (pl. klaritromicin, telitromicin, troleandomicin), gombaellenes készítményeket (pl. ketokonazol, vorikonazol), valamint a mibefradilt és nefazodont kerülni kell. Amennyiben az erős CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazása nem kerülhető el, az Alunbrig dózisát körülbelül a felére kell csökkenteni (azaz 180 mg-ról 90 mg-ra, illetve 90 mg-ról 60 mg-ra). Az erős CYP3A-inhibitor kezelés felfüggesztése után az Alunbrig-kezelést azzal a dózissal kell folytatni, amelyet a beteg az erős CYP3A-inhibitor kezelés megkezdése előtt tolerált.

A mérsékelt CYP3A-inhibitorok (pl. a diltiazem és a verapamil) egy élettani alapú farmakokinetikai modell szimulációi alapján hozzávetőlegesen 40%-kal megnövelhetik a brigatinib AUC értékét. Mérsékelt CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén nincs szükség az Alunbrig-dózis módosítására. Az Alunbrig mérsékelt CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A grépfrút és a grépfrútlé is növelheti a brigatinib plazmakoncentrációit, ezért fogyasztásukat kerülni kell. (lásd 4.2 pont).

#### CYP2C8-inhibitorok

Az elvégzett *in vitro* vizsgálatok alátámasztották, hogy a brigatinib a CYP2C8 szubsztrátja. Egészséges vizsgálati alanyoknál egy erős CYP2C8 inhibitor, a gemfibrozil, többszöri 600 mg-os napi kétszeri dózisának együttes adása egy egyszeri, 90 mg-os brigatinib dózissal 41%-kal csökkentette a brigatinib  $C_{max}$ -értékét, 12%-kal az  $AUC_{0-INF}$  értéket, illetve 15%-kal az  $AUC_{0-120}$  értéket, a 90 mg-os brigatinib dózis önmagában történő alkalmazásához képest. A gemfibrozil a brigatinib farmakokinetikájára gyakorolt hatása klinikailag nem jelentős, a csökkent brigatinib-expozíció

háttérben álló mechanizmus nem ismert. Erős CYP2C8 inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén nincs szükség dózismódosításra.

#### P-gp és BCRP-inhibitorok

A brigatinib a P-glikoprotein (P-gp) és egy emlőrák rezisztencia fehérje (breast cancer resistance protein – BCRP) *in vitro* szubsztrátja. Mivel a brigatinib magas oldhatóságot és permeabilitást mutat, a P-gp és a BCRP gátlása várhatóan nem jelent klinikailag jelentős változást a brigatinib szisztémás expozíciójában. P-gp és BCRP-inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén nincs szükség az Alunbrig dózisének módosítására.

#### Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a brigatinib plazmakoncentrációját

##### CYP3A-induktorok

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy erős CYP3A-induktor, a rifampicin, többszöri 600 mg-os napi dózisének együttes adása egy egyszeri, 180 mg-os brigatinib dózissal 60%-kal csökkentette a brigatinib  $C_{max}$ -értékét, 80%-kal (5-szörösére) az  $AUC_{0-120}$  értéket, illetve 80%-kal (5-szörösére) az  $AUC_{0-120}$  értéket, a 180 mg-os brigatinib dózis önmagában történő alkalmazásához képest. Az erős CYP3A-induktorok, ideértve többek között a rifampicint, karbamazepint, fenitoint, rifabutint, fenobarbitált és a lyukaslevelű orbáncfűvet is, együttes alkalmazása Alunbrig-gel kerülendő.

A mérsékelt CYP3A-induktorok egy élettani alapú farmakokinetikai modell szimulációi alapján hozzávetőlegesen 50%-kal csökkenthetik a brigatinib AUC értékét. A mérsékelt CYP3A-induktorok, ideértve többek között az efavirenzet, a modafinilt, a boszentánt, az etravirint és a nafcillint, együttes alkalmazása Alunbrig-gel kerülendő.

#### Gyógyszerek, amelyek plazmakoncentrációját a brigatinib módosíthatja

##### CYP3A-szubsztrátok

A hepatocitákon elvégzett *in vitro* vizsgálatok alátámasztották, hogy a brigatinib a CYP3A4 induktora. Szenzitív CYP3A-szubsztrátokkal klinikai gyógyszerkölesönhatás vizsgálatokat nem végeztek. A brigatinib csökkentheti az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációit, amelyek lebontását elsősorban a CYP3A végzi. Ezért az Alunbrig egyidejű alkalmazását szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátokkal (pl. alfentanil, fentanil, kinidin, ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz) kerülni kell, mivel csökkentheti azok hatásosságát.

Az Alunbrig is indukálhat más enzimeket és transzportereket (pl. CYP2C, P-gp) a CYP3A-indukcióért felelős mechanizmussal azonos módon (pl. pregnán X receptor aktiválás).

##### Transzporter-szubsztrátok

A brigatinib egyidejű alkalmazása P-gp- (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin, pravasztatin), BCRP- (pl. metotrexát, roszuvasztatin, szulfaszalazin), szerves kation transzporter 1- (OCT1), multidrug és toxin extrúziós fehérje 1- (MATE1) és 2K- (MATE2K) szubsztrátokkal megnövelheti azok plazmakoncentrációját. A betegek szoros ellenőrzése szükséges, amennyiben az Alunbrig-et ezen transzporterek szűk terápiás indexű szubsztrátjaival egyidejűleg alkalmazzák (pl. digoxin, dabigatrán, metotrexát).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az Alunbrig-gel kezelt fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni, hogy nem szabad teherbe esniük a kezelés ideje alatt, az Alunbrig-gel kezelt férfiak figyelmét pedig fel kell hívni, hogy a kezelés ideje alatt tartózkodjanak a gyermeknemzéstől. A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy az Alunbrig-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követően legalább 4 hónapon keresztül hatékony nem-hormonális fogamzásgátló módszert alkalmazzanak. Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes női partnerük van, a figyelmét fel kell hívni, hogy a kezelés ideje alatt és az Alunbrig

utolsó dózisát követően legalább 3 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak.

### Terhesség

Az Alunbrig terhes nőknek történő adása esetén károsíthatja a magzatot. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az Alunbrig terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az Alunbrig alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi azt. Amennyiben az Alunbrigit a terhesség ideje alatt alkalmazzák, illetve ha a beteg teherbe esik a gyógyszer szedése közben, a beteget tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges veszélyekről.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az Alunbrig kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló adatok alapján nem zárható ki az anyatejbe való esetleges kiválasztódás. Az Alunbrig-kezelés ideje alatt a szoptatást szüneteltetni kell.

### Termékenység

Az Alunbrig a termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek elérhető humán adatok. Hím állatokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok alapján az Alunbrig csökkent termékenységet okozhat hímeknél (lásd 5.3 pont). Az eredmények klinikai jelentősége a humán termékenységet illetően nem ismert.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Alunbrig kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Alunbrig szedése során olyan mellékhatások jelentkezhetnek, mint a látászavar, szédülés és fáradtság, ezért gépjárművezetés és gépek üzemeltetése esetén óvatosság ajánlott.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a pontban leírt mellékhatásokat két klinikai vizsgálat alapján állapították meg:

*201. vizsgálat (ALTA):* Randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat Alunbrig-gel kezelt, ALK-pozitív és nem-kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő, korábban krizotinib hatására progressziót mutató betegeknél (N = 219). A betegeket 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési csoportokba: Alunbrig 90 mg-os napi dózisban folyamatosan (90 mg-os adagolási rend), illetve 180 mg-os napi dózisban, amit egy 7 napon keresztül tartó, napi egyszeri 90 mg-os bevezető dózis előz meg (180 mg-os adagolási rend).

*101. vizsgálat:* Nyílt elrendezésű, multicentrikus, I/II. fázisú, dóziseszkalációs/expansiós vizsgálat, előrehaladott rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegeknél.

Az Alunbrig-gel a javasolt adagolási rendben kezelt betegeknél előforduló leggyakoribb mellékhatások ( $\geq 25\%$ ) a következők voltak: emelkedett AST, hyperglykaemia, hyperinsulinaemia, anaemia, emelkedett CPK, hányinger, emelkedett lipázszint, lymphopenia, emelkedett ALT, hasmenés, emelkedett amilázszint, fáradtság, köhögés, fejfájás, emelkedett alkalikus foszfatáz, hypophosphataemia, emelkedett APTI, kiütés, hányás, nehézlégzés, hypertonia, csökkent fehérvérsejtszám, myalgia és perifériás neuropathia.

Az Alunbrig-gel a javasolt adagolási rendben kezelt betegeknél jelentkező leggyakoribb súlyos mellékhatások ( $\geq 2\%$ ) a daganat progressziójával összefüggő mellékhatások kivételével a pneumonitis, a tüdőgyulladás és a nehézlégzés voltak.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ALTA és a 101. vizsgálatban a javasolt adagolási rend mellett jelentett mellékhatások felsorolását a 3. táblázat ismerteti a szervrendszerenkénti besorolás, az előnyben részesített kifejezés és a gyakoriság alapján. A gyakoriság definíciói: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

### **3. táblázat: Az ALTA és a 101. vizsgálatokban Alunbrig-gel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások (a Mellékhatásokra vonatkozó Közös Terminológiai Kritériumok (CTCAE) 4.0-ás verziójának megfelelően)**

<b>Szervrendszerenkénti besorolás</b>	<b>Gyakorisági kategória</b>	<b>Mellékhatások<sup>†</sup> minden súlyossági fok</b>	<b>Mellékhatások 3-4. Fokozat</b>
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Pneumonia <sup>a</sup> Felsőlégtúti fertőzés	
	Gyakori		Pneumonia <sup>a</sup>
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia Lymphopenia Megnövekedett APTI Csökkent fehérvérsejtszám Csökkent neutrofilszám Csökkent vérlemezkeszám	Lymphopenia
	Gyakori		Megnövekedett APTI Anaemia Csökkent neutrofilszám
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyperglykaemia Hyperinsulinaemia <sup>b</sup> Hypophosphataemia Étvágycsökkenés Hypokalaemia Hypomagnesaemia Hyponatraemia Hypercalcaemia	
	Gyakori		Hypophosphataemia, hyperglykaemia, Hyponatraemia, Hypokalaemia Étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Álmatlanság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás <sup>c</sup> Perifériás neuropathia <sup>d</sup> Szédülés	
	Gyakori	Memóriazavar Az ízérzés zavara	Perifériás neuropathia <sup>d</sup> Fejfájás <sup>c</sup>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Látászavar <sup>e</sup>	
	Gyakori		Látászavar <sup>e</sup>

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakorisági kategória	Mellékhatások† minden súlyossági fok	Mellékhatások 3-4. Fokozat
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Tachycardia <sup>f</sup> QT-megnyúlás az EKG-n Bradycardia <sup>g</sup> Szívdobogásérzés	
	Nem gyakori		QT-megnyúlás az EKG-n
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertonia	Hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés Nehézlégzés <sup>h</sup>	
	Gyakori	Pneumonitis <sup>i</sup>	Pneumonitis <sup>i</sup> Nehézlégzés <sup>h</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipázszint Hányinger Hasmenés <sup>j</sup> Emelkedett amilázszint Hányás Székrekedés Hasi fájdalom <sup>k</sup> Szájszárazság Stomatitis <sup>l</sup>	Emelkedett lipázszint
	Gyakori	Emésztési zavar Fokozott bélgázképződés	Emelkedett amilázszint Hasi fájdalom <sup>k</sup>
	Nem gyakori	Hasnyálmirigy-gyulladás	Hányinger Emésztési zavar Hasnyálmirigy-gyulladás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett AST-szint Emelkedett ALT-szint Emelkedett alkalikus foszfatázszint	
	Gyakori	Emelkedett laktát-dehidrogenázszint Hyperbilirubinaemia	Emelkedett ALT-szint Emelkedett AST-szint Emelkedett alkalikus foszfatázszint Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés <sup>m</sup> Bőrviszketés	
	Gyakori	Száraz bőr Fényérzékenységi reakció	Kiütés <sup>m</sup> Fényérzékenységi reakció
	Nem gyakori		Száraz bőr
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Emelkedett CPK-szint a vérben Myalgia <sup>n</sup> Ízületi fájdalom Mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom	Emelkedett CPK-szint a vérben
	Gyakori	Végtagfájdalom Az izmok és az ízületek merevsége	Végtagfájdalom

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakorisági kategória	Mellékhatások <sup>†</sup> minden súlyossági fok	Mellékhatások 3-4. Fokozat
	Nem gyakori		Myalgia <sup>n</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett szérum kreatininszint	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság <sup>o</sup> Ödéma <sup>p</sup> Láz	
	Gyakori	Fájdalom Nem szív eredetű mellkasi fájdalom Mellkasi diszkomfort	Fáradtság <sup>o</sup>
	Nem gyakori		Nem szív eredetű mellkasi fájdalom Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Testsúlycsökkenés	
	Nem gyakori		Testsúlycsökkenés

<sup>a</sup> Az atípusos pneumóniát, a pneumóniát, aspirációs pneumóniát, Pseudomonas által okozott pneumóniát, alsó légúti fertőzést, vírusos alsólégúti fertőzést, tüdőfertőzést foglalja magában

<sup>b</sup> Fokozat nem értelmezhető

<sup>c</sup> A fejfájást, a sinus eredetű fejfájást, a fejet érintő kellemetlen érzést, a migrént, a tenziós fejfájást foglalja magában

<sup>d</sup> A paraesthesiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, dysaesthesiát, hyperaesthesiát, hypaesthesiát, neuralgiát, perifériás neuropathiát, neurotoxicitást, perifériás motoros neuropathiát, polyneuropathiát foglalja magában

<sup>e</sup> A megváltozott mélységélesség érzékelést, asthenopiát, cataractát, szerzett színvakságot, diplopiát, zöldhályogot, glaucomát, macula oedémát, fényérzékenységet, photopsiát, retina oedémát, homályos látást, csökkent látásélességet, látótérkiesést, látáskárosodást, üvegtest-leválást, üvegtesti homályt, amaurosis fugaxot (átmeneti, egyoldali látászavar) foglalja magában

<sup>f</sup> A sinus tachycardiát és a tachycardiát foglalja magában

<sup>g</sup> A bradycardiát, sinus bradycardiát foglalja magában

<sup>h</sup> A dyspnoét, terhelésre jelelntkező dyspnoét foglalja magában

<sup>i</sup> Az intersticiális tüdőbetegséget, pneumonitist foglalja magában

<sup>j</sup> A hasmenést, fertőző hasmenést foglalja magában

<sup>k</sup> A hasi kellemetlen érzést, hasi puffadást, hasi fájdalmat, alhasi fájdalmat, felhasi fájdalmat, epigastrialis kellemetlen érzést foglalja magában

<sup>l</sup> A stomatitis aphthosát, stomatitist, aftás fekélyeket, a száj kifeléyesedését, a szájnyálkahártyán előforduló hólyagképződést foglalja magában

<sup>m</sup> A dermatitis acneiformist, erythemát, exfoliatív bőrkiütést, kiütést, erythemás kiütést, maculás bőrkiütést, makulopapuláris bőrkiütést, papulás bőrkiütést, viszkető bőrkiütést, pustulás bőrkiütést, dermatitist, allergiás dermatitist, generalizált erythemát, follicularis kiütést, csalánkiütést foglalja magában

<sup>n</sup> A mozgásszervi eredetű fájdalmat, myalgiát, izomgörcsöt, izommerevséget, izomrángást, mozgásszervi eredetű kellemetlen érzést foglalja magában

<sup>o</sup> Astheniát, fáradtságot foglalja magában

<sup>p</sup> A szemhéj oedémát, az arcoedémát, lokalizált oedémát, perifériás oedémát, periorbitalis oedémát, arduzzanatot, generalizált oedémát, perifériás duzzanatot foglalja magában

<sup>†</sup> A kémiai és laboratóriumi elváltozásokkal kapcsolatos gyógyszer mellékhatás kifejezések gyakorisága a kiinduló értéktől eltérő, kóros laboratóriumi értékek gyakoriságai alapján lettek meghatározva.

### Kiemelt mellékhatások leírása

#### A pulmonális mellékhatások

Az ALTA vizsgálatban a betegek 6,4%-ánál jelentkeztek különböző fokozatú, a pulmonális mellékhatások, többek között ITB/pneumonitis, tüdőgyulladás és nehézlégzés már a kezelés megkezdésekor (9 napon belül, a mellékhatások jelentkezéséig átlagosan eltelt idő: 2 nap); a betegek 2,7%-ánál 3-4. fokozatú, pulmonális mellékhatások jelentkeztek, és 1 beteg (0,5%) halálos kimenetelű tüdőgyulladást kapott. Az 1-2. fokozatú pulmonális mellékhatások megjelenését követően az Alunbrig-kezelést felfüggesztették, majd újraindították, illetve csökkentették az Alunbrig dózisát. A pulmonális korai mellékhatások egy emelkedő gyógyszeradagolású vizsgálatban is jelentkeztek a betegeknél (N = 137) (101. vizsgálat), három halálos kimenetelű esetet is ideértve (hypoxia, akut respirációs distressz szindróma és tüdőgyulladás).

Ezenfelül az ALTA vizsgálatban a betegek 2,3%-nál a kezelés során a későbbiekben pneumonitis jelentkezett, mely betegek közül 2 betegnek 3. fokozatú pneumonitise volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Idősek

Az ALTA vizsgálatban a  $\geq 65$  éves betegek 13,5%-a tapasztalt pulmonális korai mellékhatásokat, szemben a  $< 65$  éves betegek 4,2%-ával.

#### Hypertonia

Az ALTA vizsgálatban hypertóniát az Alunbrig-gel kezelt betegek 28%-ánál jelentettek 180 mg-os adagolási rend esetén, ahol a betegek 10%-a 3. fokozatú hypertóniában szenvedett. A 180 mg-os adagolás rend esetében a hypertonia miatti dóziscsökkenés az esetek 0,9%-nál fordult elő. Az átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomás idővel minden betegnél emelkedett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Bradycardia

Az ALTA vizsgálatban bradycardiát az Alunbrig-gel kezelt betegek 4,5%-ánál jelentettek a 180 mg-os adagolási rend mellett.

Percenként 50 szívverés alatti pulzusszámot a 180 mg-os adagolási rend mellett a betegek 8,2%-ánál jelentettek (lásd a 4.2 és 4.4 pontot).

#### Látászavar

Az ALTA vizsgálatban a 180 mg-os adagolási rend mellett mellékhatásként látászavarról számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 18%-ánál. Ezek közül három, 3. fokozatú mellékhatást (2,7%) jelentettek, beleértve a makula ödémát és a szürkehályogot.

A dózis csökkentése látászavar miatt két betegnél (1,8%) fordult elő a 180 mg-os adagolási rend mellett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Perifériás neuropathia

Az ALTA vizsgálatban a 180 mg-os adagolási rend mellett perifériás neuropathiáról a betegek 27,3%-ánál számoltak be. A betegek 30%-a valamennyi perifériás neuropathiás mellékhatás esetében javulást mutatott. A perifériás neuropathia mellékhatás átlagos időtartama 4,5 hónap, maximális időtartama 28,7 hónap volt.

#### Emelkedett kreatin-foszfokináz-(CPK)

Az ALTA vizsgálatban a 180 mg-os adagolási rend mellett a CPK emelkedéséről számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 50%-ánál. A CPK 3-4. fokozatú emelkedésének előfordulása 13,6% volt. A CPK-szint emelkedéséig átlagosan 27 nap telt el.

A dózis csökkentése a 180 mg-os adagolási rend mellett az emelkedett CPK-szint miatt a betegek 6,4%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Emelkedett hasnyálmirigyzim értékek

Az ALTA vizsgálatban a 180 mg-os adagolási rend mellett az amiláz és a lipáz emelkedéséről számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 43%, illetve 50%-ánál. A 3. és 4. fokozatú emelkedés az amiláz esetében 8,2%, a lipáz esetében pedig 10% volt. Az amilázszint emelkedéséig eltelt átlagos idő 17 nap, a lipázszint emelkedéséig eltelt idő 29 nap volt.

A dózis csökkentése a 180 mg-os adagolási rend mellett az emelkedett lipáz- és amilázszint miatt a betegek 1,8%, illetve 0,9%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Emelkedett májenzim értékek

Az ALTA vizsgálatban a 180 mg-os adagolási rend mellett az ALT és az AST emelkedéséről számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 46%, illetve a 65%-ánál. A 3. és 4. fokozatú emelkedés az ALT esetében 5,5%, az AST esetében pedig 3,6% volt.



Egyetlen betegnél sem kellett dózist csökkenteni az ALT vagy az AST emelkedése miatt.

#### Hyperglykaemia

Az ALTA vizsgálatban a betegek 69%-a tapasztalt hyperglykaemiát. 3. fokozatú hyperglykaemia a betegek 7,3%-ánál jelentkezett.

Egyetlen betegnél sem kellett dózist csökkenteni a hyperglykaemia miatt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

Az Alunbrig túlادagolásnak nincs speciális antidótuma. Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani az esetleges mellékhatások megjelenése (lásd 4.8 pont) és a megfelelő szupportív terápia biztosítása érdekében.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC kód: L01XE43

#### Hatásmechanizmus

A brigatinib egy tirozin-kináz inhibitor, ami az ALK, a c-ros onkogén 1 (ROS1) és az inzulinszerű növekedési faktor 1. receptorát (IGF-1R) célozza meg. A brigatinib az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatokban gátolta az ALK autofoszforylációt, illetve a kapcsolódó STAT3 jelölő fehérje ALK-mediált foszforylációját.

A brigatinib egereknél gátolta az EML4-ALK-t expresszáló sejtvonalak és a NPM-ALK fúziós fehérjék *in vitro* proliferációját, továbbá dózisfüggően gátolta az EML4-ALK-pozitív nem-kissejtes tüdőcarcinoma xenograft növekedését. A brigatinib gátolta az EML4-ALK mutáns formáit expresszáló sejtek *in vitro* és *in vivo* életképességét az ALK-inhibitor rezisztenciával összefüggésben, ideértve a G1202R-t és az L1196M-t is.

#### Szív-elektrofiziológia

A 101. vizsgálatban az Alunbrig QT szakasz megnyújtási potenciálját 123 előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő betegnél értékelték napi egy 30 mg-240 mg-os brigatinib dózist követően. A kiindulási értékhez képest az átlagos maximális QTcF-változás (Frederica szerinti korrekció) kevesebb mint 10 msec volt. Az expozíciós QT elemzés szerint a QTc-szakasz megnyúlása nem volt koncentrációfüggő.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### ALTA

Az Alunbrig biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált (1:1), nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban (ALTA) vizsgálták 222 felnőtt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus ALK-pozitív nem-kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegnél, akik a krizotinib mellett progressziót mutattak. A beválogatási kritériumok olyan betegek bevonását tették lehetővé, akiknél validált vizsgálat alapján ALK-átrendeződést dokumentáltak, ECOG teljesítmény státuszuk 0-2 volt, és előzetesen kemoterápiás kezelést kaptak. Ezenkívül amennyiben neurológiai státuszuk stabil volt, és nem volt szükségük a kortikoszteroid dózis növelésére, bevonásra kerültek központi idegrendszeri áttétes betegek is. Azok a

betegek, akiknek a kórelőzményében intersticiális tüdőbetegség vagy gyógyszer által kiváltott pneumonitis szerepelt, ki lettek zárva.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési csoportokba: Alunbrig 90 mg-os napi dózisban (90 mg-os adagolási rend, N = 112), illetve 180 mg-os napi dózisban 7 napon keresztül napi egyszeri 90 mg-os bevezető dózisban (180 mg-os adagolási rend, N = 110). A követés medián időtartama 22,9 hónap volt. A randomizált betegeket az agyi metasztázisok (fennálló, nem fennálló) és a krizotinib-kezelésre adott legjobb korábbi válasz (teljes vagy részleges válasz, bármely egyéb válasz/ismeretlen) alapján csoportosították.

A vizsgálat elsődleges végpontja az objektív válaszarány (objective response rate, rövid. ORR) volt a RECIST v1.1-nek (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) megfelelően, a vizsgálatvezető orvos értékelése alapján. A vizsgálat további végpontjai között szerepelt egy független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee, rövid. IRC) által értékelt, megerősített ORR; a válaszadásig eltelt idő; a progressziómentes túlélés (progression free survival, rövid. PFS); a terápiás válasz időtartama (duration of response, rövid. DOR); az átlagos túlélés; illetve az intrakraniális ORR és az intrakraniális DOR, egy IRC értékelése alapján.

A demográfiai és a betegségre vonatkozó kiindulási jellemzők az ALTA vizsgálatban a következők voltak: az átlagéletkor 54 év volt (18 - 82 éves tartományban; a betegek 23%-a 65 éves vagy annál idősebb volt), 67% fehér bőrű és 31% ázsiai, 57% nő, 36% ECOG PS 0 és 57% ECOG PS 1, 7% ECOG PS2, 60% soha nem dohányzó, 35% korábban dohányzó, 5% jelenleg is dohányzó, 98% IV. stádiumú, 97% adenocarcinómában szenvedett és 74% kemoterápián átesett beteg. A mellkason kívüli metasztázisok leggyakoribb előfordulási helye 69%-ban az agy (mely betegek 62%-a korábban agyi sugárkezelést kapott), 39%-ban a csont és 26%-ban a máj volt.

Az ALTA elemzés hatásossági eredményeit a 4. táblázat összegzi, a Kaplan-Meier (KP) görbét a vizsgáló által értékelt PFS-re vonatkozóan pedig az 1. ábra szemlélteti.

#### 4. táblázat: Az ALTA vizsgálat hatásossági eredményei (kezelési szándék szerinti ITT populáció)

Hatásossági paraméter	Vizsgáló általi értékelés		IRC általi értékelés	
	90 mg-os adagolási rend* N = 112	180 mg-os adagolási rend† N = 110	90 mg-os adagolási rend* N = 112	180 mg-os adagolási rend† N = 110
<b>Objektív válaszarány</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Válaszadásig eltelt idő</b>				
Mediánérték (hónap)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Terápiás válasz időtartama</b>				
Mediánérték (hónap)	12,0	13,8	16,4	15,7
95%-os CI	(9,2, 17,7)	(10,2, 19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
<b>Progressziómentes túlélés</b>				
Mediánérték (hónap)	9,2	15,6	9,2	16,7
95%-os CI	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
<b>Teljes túlélés</b>				
Mediánérték (hónap)	29,5	34,1	NA	NA
95%-os CI	(18,2, NB)	(27,7, NB)	NA	NA
12-hónapos túlélés valószínűsége (%)	70,3%	80,1%	NA	NA

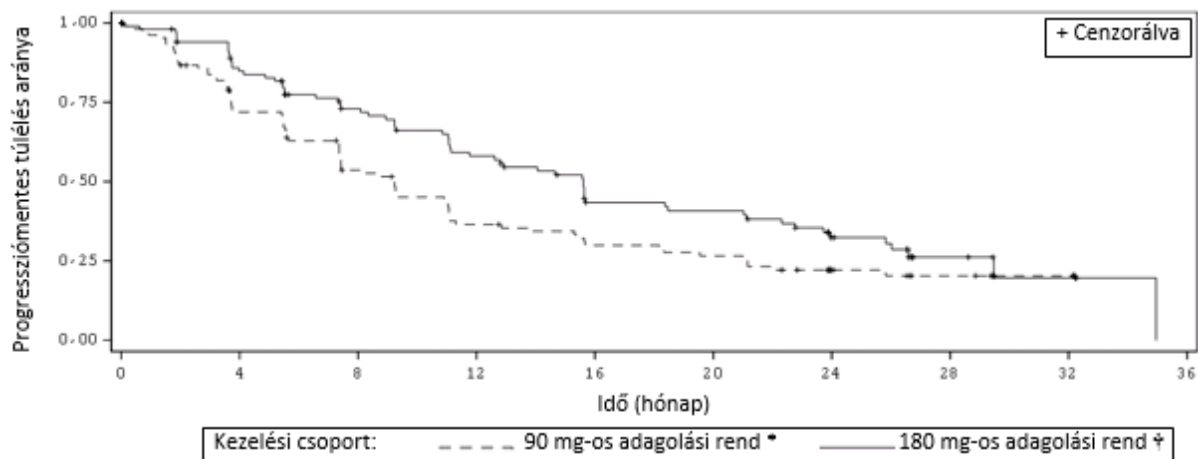
CI = Konfidencia intervallum; NB = nem becsülhető meg; NA = nem értelmezhető

\*Naponta egyszer 90 mg-os adagolási rend

†180 mg naponta egyszer 7 napos, bevezető 90 mg-os napi egyszeri adaggal

‡A vizsgáló által értékelt ORR konfidencia intervallum 97,5%, az IRC által értékelt ORR konfidencia intervalluma 95%

**1. ábra: Vizsgáló által értékelt szisztémás progressziómentes túlélés: ITT populáció kezelési csoport szerint (ALTA)**



Rövidítések: ITT = Intent-to-treat (kezelési szándék szerinti)

Megjegyzés: A progressziómentes túlélést a kezelés megkezdésétől a betegség progressziójának első megnyilvánulásáig, vagy a beteg haláláig eltelt időként határozták meg, attól függően, melyik következett be előbb.

\*Naponta egyszer 90 mg-os adagolási rend

†180 mg naponta egyszer 7 napos bevezető 90 mg-os napi egyszeri adaggal

Az intrakraniális ORR és az intrakraniális válasz IRC általi értékelését az ALTA vizsgálatban részt vevő, kiinduláskor mérhető agyi metasztázisokkal rendelkező ( $\geq 10$  mm legnagyobb átmérő) betegeknél az 5. táblázat összegzi.

**5. táblázat: Intrakraniális hatásosság az ALTA vizsgálatban a kiinduláskor mérhető metasztázisokkal rendelkező betegeknél**

Az IRC által értékelt hatásossági paraméterek	Kiinduláskor mérhető agyi metasztázisokkal rendelkező betegek	
	90 mg-os adagolási rend* (N = 26)	180 mg-os adagolási rend† (N = 18)
<b>Intrakraniális objektív válaszarány</b>		
(%)	50%	67%
95%-os CI	(30, 70)	(41, 87)
<b>Intrakraniális betegség megfékezésének aránya</b>		
(%)	85%	83%
95%-os CI	(65, 96)	(59, 96)
<b>Intrakraniális válasz időtartama‡,</b>		
Mediánérték (hónap)	9,4	16,6
95%-os CI	(3,7, 24,9)	(3,7, NB)

%CI = Konfidencia intervallum NB = nem becsülhető meg

\*Naponta egyszer 90 mg-os adagolási rend

†180 mg naponta egyszer 7 napos bevezető 90 mg-os napi egyszeri adaggal

‡Az eseményekhez tartozik az intrakraniális betegség progressziója (új léziók, az intrakraniális céllezió átmérőjének  $\geq 20\%$ -os növekedése a legkedvezőbb értékhez viszonyítva, illetve az intrakraniális nem célleziók nem egyértelmű progressziója) és a halál.

A kiinduláskor agyi metasztázissal rendelkező betegeknél az intrakraniális betegség megfékezésének aránya a 90 mg-os kezelésben részesülő karon (N = 81) 77,8% (95%-os CI 67,2-86,3) volt, illetve 85,1% (95%-os CI 75-92,3) volt a 180 mg-ot kapó karon (N = 74).

### 101. vizsgálat

Egy különálló, dóziskereső vizsgálatban 25, ALK-pozitív nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő, krizotinib kezelés mellett progressziót mutató betegnek adtak naponta egyszer 180 mg Alunbrig-ot 7 napon keresztül napi egyszeri 90 mg-os bevezető adagolási rendben. Közülük 19 beteg mutatott a vizsgáló által értékelt és megerősített objektív választ (76%; 95%-os CI: 55, 91) és a terápiás válasz Kaplan Meier (KP) görbe által becsült átlagos időtartama a 19 válaszadónál 26,1 hónap volt (95%-os CI: 7,9, 26,1). A Kaplan Meier (KP) görbe átlagos progressziómentes túlélés (PFS) 16,3 hónap volt (95%-os CI: 9,2, NE) és a teljes túlélés 12-hónapos valószínűsége 84,0% volt (95%-os CI: 62,8, 93,7).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Alunbrig vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tüdőcarcinoma (kissejtes és nem-kissejtes carcinoma) indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A 101. vizsgálatban egyszeri orális brigatinib (30-240 mg) dózis adását követően betegeknél a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges középido ( $T_{max}$ ) 1-4 óra volt. Egyszeri dózis adását követően, dinamikus egyensúlyi állapotban, a szisztémás expozíció a napi egyszeri 60-240 mg-os dózistartományban a dózissal arányos volt. Ismételt adagolásnál mérsékelt felhalmozódás volt megfigyelhető (átlagos, mértani felhalmozódási arány: (1,9 - 2,4)). A brigatinib mértani egyensúlyi állapotban mért átlagos  $C_{max}$ -értéke 90 mg-os és 180 mg-os napi egyszeri dózisban 552, ill. 1452 ng/ml volt, a hozzá tartozó  $AUC_{0-\tau}$  érték pedig 8165, ill. 20 276 h·ng/ml volt. A brigatinib a P-gp és a BCRP transzporter fehérjék szubsztrátja.

Egészséges vizsgálati alanyoknál, az éjszakai koplalással szemben, egy magas zsirtartalmú étkezés 13%-kal csökkentette a brigatinib  $C_{max}$ -értékét, ami az AUC értéket nem befolyásolta. A brigatinib bevehető étellel vagy anélkül.

### Eloszlás

A brigatinib mérsékeltén kötődött (91%) a humán plazma fehérjékhez, mely kötődés nem volt koncentrációfüggő. A plazma-vér koncentráció aránya 0,69. A napi egyszeri 180 mg brigatinib kezelésben részesülő betegeknél a brigatinib látszólagos eloszlási térfogat mértani átlaga ( $V_z/F$ ) dinamikus egyensúlyi állapotban 153 l volt a szövetekben mérsékelt eloszlást mutatva.

### Biotranszformáció

Az *in vitro* vizsgálatok szerint a brigatinib lebontását elsősorban a CYP2C8 és a CYP3A4, és csak jóval kisebb mértékben a CYP3A5 végzi.

180 mg egyszeri [ $^{14}C$ ]brigatinib dózis egészséges vizsgálati alanyoknak való beadását követően a két fő metabolikus clearancé útvonal az N-demetiláció és a ciszteinnel történő konjugáció volt. Vizelettel és széklettel együttesen a radioaktív dózis 48%, 27% és 9,1%-a ürült ki változatlanul brigatinib, N-dezmetil brigatinib (AP26123), illetve brigatinib-cisztein konjugátum formájában. A változatlan formájú brigatinib volt a vérben keringő meghatározó radioaktív komponens (92%) az AP26123 (3,5%), az *in vitro* vizsgálatokban megfigyelt elsődleges metabolit mellett. A betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban az AP26123 plazma AUC értéke a brigatinib expozíció < 10%-a volt. Az elvégzett *in vitro* kináz- és sejtvizsgálatokban az AP26123 metabolit az ALK-t hozzávetőlegesen 3-szor kisebb mértékben gátolta, mint a brigatinib.

## Elimináció

A naponta egyszer 180 mg brigatinib kezelésben részesülő betegeknek a brigatinib látszólagos orális clearancének mértani átlaga (CL/F) dinamikus egyensúlyi állapotban 13 l/h óra volt, a medián plazma eliminációs felezési idő pedig 24 h.

A brigatinib elsődlegesen a széklettel választódik ki. Egyszeri 180 mg-os orális dózis [<sup>14</sup>C]brigatinib kezelésben részesülő hat, egészséges férfi vizsgálati alanynál, az alkalmazott dózis 65%-a volt kimutatható a székletben, illetve az alkalmazott dózis 25%-a volt kimutatható a vizeletben. A változatlan brigatinib a teljes radioaktivitás 41%-át képviselte a székletben, ill. 86%-át a vizeletben, a maradékot a metabolitok jelentették.

## Különleges betegcsoportok

### Májkárosodás

A brigatinib farmakokinetikáját olyan egészséges vizsgálati alanyoknál jellemezték, akik normális májfunkcióval (N = 9) rendelkeztek, továbbá olyan betegeknek, akik enyhe májkárosodásban (A. osztály a Child-Pugh szerint, N = 6), közepesen súlyos májkárosodásban (B. osztály a Child-Pugh szerint, N = 6), illetve súlyos májkárosodásban (C. osztály a Child-Pugh szerint, N = 6) szenvedtek. A brigatinib farmakokinetikája a normál májfunkciójú egészséges vizsgálati alanyok, valamint az enyhe (A. osztály a Child-Pugh szerint), illetve a közepesen súlyos (B. osztály a Child-Pugh szenvedett) májkárosodásban szenvedő betegek esetében megegyezett. A nem kötött AUC<sub>0-INF</sub> 37%-kal magasabb volt a súlyos májkárosodásban (C. osztály a Child-Pugh szerint) szenvedő betegeknek a normál májfunkciójú egészséges vizsgálati alanyokhoz képest (lásd 4.2 pont).

### Vesekárosodás

A brigatinib farmakokinetikája normál vesefunkciójú betegek esetében, illetve enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR  $\geq$  30 ml/min) szenvedő betegeknek a populációs farmakokinetikai elemzések eredményei alapján azonos volt. Egy farmakokinetikai vizsgálatban a nem kötött AUC<sub>0-INF</sub> a normális vesefunkciójú (eGFR  $\geq$  90 ml/min, N = 8) betegekhez képest 94%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/min, N = 6) szenvedő betegeknek (lásd 4.2 pont).

### Rassz és nem

A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy a rassz és a nem nem befolyásolta a brigatinib farmakokinetikáját.

### Életkor, testsúly és albuminkoncentrációk

A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy a testsúly, az életkor és az albumin koncentráció nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a brigatinib farmakokinetikájára.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A brigatinibbel végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatok a pulmonális mellékhatások (megváltozott légzésszám; a humán C<sub>max</sub> 1-2-szerese), a szív- és érrendszert érintő mellékhatások (megváltozott pulzusszám és vérnyomás; a humán C<sub>max</sub> 0,5-szöröse), illetve a vesét érintő mellékhatások (csökkent vesefunkció; a humán C<sub>max</sub> 1-2,5-szerese) előfordulásának lehetőségét állapította meg, azonban a QT-szakasz megnyúlásának, illetve a neurofunkcionális hatások lehetőségét nem jelezte.

Az állatoknál a klinikai alkalmazáshoz lehetőség szerint hasonló körülmények között, a klinikai expozíciós szinttel megegyező expozíciós szinten megfigyelt mellékhatások a következők voltak: gasztrointesztinális rendszer, csontvelő, szem, here, máj, vese, csont és szív. Ezek a mellékhatások általában reverzibilisek voltak a dózis nélküli gyógyulási időszakban, ami alól kivételt képeztek azonban a szemmel és a herékkel kapcsolatos mellékhatások, amelyek esetében a gyógyulás elmaradt. Ismételt adagolású dózis toxicitási vizsgálatokban tüdőelváltozásokat (habos alveoláris makrofágok) figyeltek meg majmoknál a humán AUC  $\geq$  0,2 -szerese esetében; azonban ezek az elváltozások

minimálisak voltak, és megegyeztek a korábban kezelésben nem részesülő majmok eredményeivel, ezeknél a majmoknál a respiratorikus distressz klinikailag nem volt bizonyítható.

Karcinogenitási vizsgálatokat a brigatinibbel nem végeztek.

A brigatinib nem bizonyult *in vitro* mutagénnek a bakteriális reverz mutációs (Ames), illetve az emlőssejt kromoszóma aberrációs vizsgálatokban, azonban egy patkány csontvelő mikronukleusz vizsgálatban kis mértékben megnövelte a mikronukleuszok számát. A mikronukleusz-képződés indukciója a kromoszómák kóros szétválása (aneugenitás) és nem a kromoszómákra gyakorolt klasztogén hatás volt. Ez a hatás 180 mg napi egyszeri alkalmazása mellett a humán expozíció körülbelül ötszörösénél volt megfigyelhető.

A brigatinib hátrányosan befolyásolhatja a hímek termékenységét. Ismételt adagolású dózis állatkísérletekben a heréket érintő toxicitást figyeltek meg. Patkányoknál a megállapítások között szerepelt a herék, az ondóhólyag és a prosztatata súlyának csökkenése, illetve a testicularis tubularis degeneráció; mely mellékhatások a gyógyulási fázisban nem voltak visszafordíthatók. Majmoknál a megállapítások között szerepelt a herék méretének csökkenése, továbbá a bizonyított hypospermatogenesis, mely mellékhatások a gyógyulási fázisban nem voltak visszafordíthatók. Összességében patkányoknál és majmoknál a hím szaporítószervekre gyakorolt hatások 180 mg napi egyszeri alkalmazása mellett az AUC  $\geq$  0,2-szeresének megfelelő expozíció esetén fordultak elő. Az általános toxikológiai vizsgálatokban nem voltak megfigyelhetők a női szaporítószervekre gyakorolt nyilvánvaló káros hatások.

Egy embryo-foetalis fejlődést tanulmányozó vizsgálatban, amelyben vemhes patkányoknak adtak brigatinibet napi dózisokban az organogenezis ideje alatt, dóziszfüggő csontrendszeri rendellenességeket figyeltek meg körülbelül a humán expozíció AUC értékének 0,7-szeresénél 180 mg napi egyszeri dózis alkalmazása mellett. A vizsgálati megállapítások között szerepeltek az embrió letalitás, a csökkent magzati növekedés és a csontrendszeri eltérések.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú)

Hidrofób kolloidális szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

#### Tabletta bevonata

Talkum

Makrogol

Polivinil-alkohol

Titánium-dioxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Alunbrig 30 mg filmtabletta

3 év

### Alunbrig 90 mg filmtabletta

2 év

### Alunbrig 180 mg filmtabletta

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

### Alunbrig 30 mg filmtabletta

60, ill. 120 filmtablettát tartalmazó, kerek, széles szájú, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, kétrészes polipropilén, csavaros gyermekbiztos zárással és védőfóliával ellátva, a HDPE tartályban nedvességmegkötő molekulaszűrővel.

28, 56, ill. 112 filmtablettát tartalmazó áttetsző, hőformázott poliklór-trifluor-etilén buboréksomagolás hegesztett, papírborítású, rétegelt alumínium zárófoliával ellátva, kartondobozban.

### Alunbrig 90 mg filmtabletta

7, ill. 30 filmtablettát tartalmazó, kerek, széles szájú nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, kétrészes polipropilén, csavaros gyermekbiztos zárással és védőfóliával ellátva, a HDPE tartályban nedvességmegkötő molekulaszűrővel.

7, ill. 28 filmtablettát tartalmazó áttetsző, hőformázott poliklór-trifluor-etilén buboréksomagolás hegesztett, papírborítású rétegelt alumínium zárófoliával ellátva, kartondobozban.

### Alunbrig 180 mg filmtabletta

30 filmtablettát tartalmazó, kerek, széles szájú nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, kétrészes polipropilén, csavaros gyermekbiztos zárással és védőfóliával ellátva, a HDPE tartályban nedvességmegkötő molekulaszűrővel.

28 filmtablettát tartalmazó áttetsző, hőformázott poliklór-trifluor-etilén buboréksomagolás hegesztett, papírborítású rétegelt alumínium zárófoliával ellátva, kartondobozban.

### Kezelési kezdőcsomag Alunbrig 90 mg és 180 mg filmtabletta

Minden csomag egy külső kartonból áll, benne 2 belső kartonnal, amelynek tartalma:

- Alunbrig 90 mg filmtabletta  
1 átlátszó, hőformázható poliklor-tri-fluor-etilén (PCTFE) buborékfólia, hőre záródó papírral laminált fólia fedéllel, kartondobozban, amely 7 db filmtablettát tartalmaz.
- Alunbrig 180 mg filmtabletta  
3 átlátszó, hőformázható poliklor-tri-fluor-etilén (PCTFE) buborékfólia hőre záródó papírral laminált fólia fedéllel, kartondobozban, amely 21 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy ne vegyék ki a tartályból a nedvességmegkötő betétet, és ne nyeljék le azt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Alunbrig 30 mg filmtabletta

EU/1/18/1264/001	60 tabletta tartályban
EU/1/18/1264/002	120 tabletta kartondobozban
EU/1/18/1264/011	28 tabletta kartondobozban
EU/1/18/1264/003	56 tabletta kartondobozban
EU/1/18/1264/004	112 tabletta kartondobozban

### Alunbrig 90 mg filmtabletta

EU/1/18/1264/005	7 tabletta tartályban
EU/1/18/1264/006	30 tabletta tartályban
EU/1/18/1264/007	7 tabletta kartondobozban
EU/1/18/1264/008	28 tabletta kartondobozban

### Alunbrig 180 mg filmtabletta

EU/1/18/1264/009	30 tabletta tartályban
EU/1/18/1264/010	28 tabletta tartályban

### Alunbrig kezelési kezdőcsomag

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletta kartondobozban
------------------	---

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Alunbrig minden egyes tagállamban történő elindítása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási program tartalmát és formátumát illetően, beleértve a kommunikációs médiumokat, a forgalmazási módokat és a program egyéb vonatkozásait is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol az Alunbrig-et forgalmazzák, az egészségügyi szakemberek és a betegek / gondozók, akik várhatóan felírják és alkalmazzák az Alunbrig-et, rendelkeznek a következő oktatási csomaggal:

**Beteg figyelmeztető kártya**

- **A beteg figyelmeztető kártyának** a következő kulcsüzeneteket kell tartalmaznia:

- Figyelmeztető üzenetet az egészségügyi szakemberek számára, akik bármikor kezelik a beteget, beleértve a vészhelyzeteket is, hogy a beteg Alunbrig-et alkalmaz
- Az Alunbrig-kezelés fokozhatja a korai tüdőszervi események kockázatát (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget és a tüdőgyulladást is)
- A biztonsági kockázat jeleit vagy tüneteit, és mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni
- Az Alunbrig felírójának elérhetőségeit

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A brigatinib hatékonyságának és biztonságosságának további jellemzésére, az ALK pozitív NSCLC-vel kezelt betegek esetén, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a AP26113-13-301 fázis 3 klinikai vizsgálati jelentést, amely összehasonlítja a brigatinibet és a krizotinibet az előrehaladott ALK + NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akik korábban nem kaptak ALK-irányított terápiát.	2020. december 31.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 30 mg filmtabletta  
brigatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

30 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
60 filmtabletta  
120 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Külső kartondoboz:  
Ne nyelje le a tartályban található nedvességmegkötő betétet.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/001 60 tableta  
EU/1/18/1264/002 120 tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső kartondoboz:  
Alunbrig 30 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Külső kartondoboz  
PC:  
SN:  
NN:

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 30 mg filmtabletta  
brigatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
28 filmtabletta  
56 filmtabletta  
112 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/011 28 tableta  
EU/1/18/1264/003 56 tableta  
EU/1/18/1264/004 112 tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 30 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 30 mg filmdoboz  
brigatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda Pharma A/S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 90 mg filmtabletta  
brigatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
7 filmtabletta  
30 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Külső kartondoboz:  
Ne nyelje le a tartályban található nedvességmegkötő betétet.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/005 7 tabletta  
EU/1/18/1264/006 30 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső kartondoboz:  
Alunbrig 90 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Külső kartondoboz  
PC:  
SN:  
NN:

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmtabletta  
brigatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
7 filmtabletta  
28 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/007 7 tableta  
EU/1/18/1264/008 28 tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 90 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 90 mg filmdoboz  
brigatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda Pharma A/S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KEZELÉSI KEZDŐCSOMAGOT TARTALMAZÓ DOBOZ (AMELY A BLUE BOX-OT IS TARTALMAZZA)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 90 mg filmtabletta  
Alunbrig 180 mg filmtabletta  
brigatinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

30 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.  
180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

##### **Filmtabletta**

Kezelési kezdőcsomag  
Minden csomag tartalmaz két dobozt egy külső kartondobozban.  
7 db Alunbrig 90 mg filmtabletta  
21 db Alunbrig 180 mg filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

Naponta egy tablettát vegyen be.

Alunbrig 90 mg naponta egyszer az első 7 napon, majd naponta egyszer 180 mg.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**



**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/012      7 x 90 mg + 21 x 180 mg tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
A KEZELÉSI KEZDŐCSOMAG BELSŐ KARTONJA – 7 TABLETTA, 90 MG – 7 NAPI  
KEZELÉS (BLUE BOX NÉLKÜL)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 90 mg filmtabletta  
brigatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

Minden csomag tartalmaz 7 db Alunbrig 90 mg filmtablettát

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

Naponta egy tablettát vegyen be.

Alunbrig 90 mg

brigatinib

1-7. napig

7 db Alunbrig 90 mg tablettát

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/012      7 x 90 mg + 21 x 180 mg tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 90 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
– TERÁPIÁS KEZDŐCSOMAG – 90 MG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 90 mg filmdoboz  
brigatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda Pharma A/S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A KEZELÉSI KEZDŐCSOMAG BELSŐ KARTONJA – 21 TABLETTA, 180 MG – 21 NAPI KEZELÉS (BLUE BOX NÉLKÜL)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
brigatinib

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

**Filmtabletta**

Kezelési kezdőcsomag

Minden csomag tartalmaz 21 db Alunbrig 180 mg filmtablettát

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

Naponta egy tablettát vegyen be.

Alunbrig 180 mg

brigatinib

8-28. napig

21 db Alunbrig 180 mg tablettát

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/012      7 x 90 mg + 21 x 180 mg tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 180 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK – KEZELÉSI KEZDŐCSOMAG – 180 MG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
brigatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda Pharma A/S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
brigatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. **További információkért lásd a betegájékoztatót.**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

**Filmtabletta**  
30 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**Külső kartondoboz:**  
Ne nyelje le a tartályban található nedvességmegkötő betétet.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/009      30 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső kartondoboz:  
Alunbrig 180 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Külső kartondoboz:  
PC:  
SN:  
NN:

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
brigatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg brigatinibet tartalmaz film-tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
28 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1264/010      28 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig180 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 180 mg filmtabletta  
brigatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda Pharma A/S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Alunbrig 30 mg filmtabletta**  
**Alunbrig 90 mg filmtabletta**  
**Alunbrig 180 mg filmtabletta**  
brigatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészt. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásokra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Alunbrig és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Alunbrig szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Alunbrig-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Alunbrig-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Alunbrig és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Alunbrig hatóanyaga a brigatinib, ami egyfajta rákellenes szer, kináz-inhibitor. Az Alunbrig-et előrehaladott stádiumú, nem kissejtes **tüdőrák** kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Olyan betegek kapják, akiknél a tüdőrák egy kóros génhez, az anaplasticus lymphoma kinázhoz (ALK) köthető.

#### **Hogyan hat az Alunbrig?**

Az abnormális gén egy kóros fehérjét termel, amit kináznak hívnak, ami stimulálja a ráksejtek növekedését. Az Alunbrig gátolja ennek a fehérjének a működését, és ezáltal lelassítja a tüdőrák növekedését és terjedését.

### **2. Tudnivalók az Alunbrig szedése előtt**

#### **Ne szedje az Alunbrig filmtablettát:**

- ha **allergiás** a brigatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Alunbrig szedése előtt vagy a kezelés ideje alatt beszéljen kezelőorvosával, ha Ön a következőkben szenved:

- **tüdőbetegség vagy légzési problémák**  
A tüdővel kapcsolatos, egyes esetekben súlyos panaszok, a kezelés első 7 napján gyakoribbak. A tünetek hasonlíthatnak a tüdőrák tüneteire. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnél új tünetek jelentkeznek vagy tünetei súlyosbodnak, beleértve a légzési diszkomfortérzést, a nehézlégzést, a mellkasi fájdalmat, a köhögést és a lázat is.
- **magas vérnyomás**
- **alacsony pulzusszám bradikardia**
- **látászavar**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a kezelés ideje alatt Önnél bármilyen látászavar jelentkezik, pl: szikralátás, homályos látás, illetve fény hatására jelentkező szemfájdalom.
- **izomproblémák**  
Minden megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalomról, izomérzékenységről vagy izomgyengeségről számoljon be kezelőorvosának.
- **hasnyálmirigy problémák**
- **májproblémák**
- **magas vércukorszint**

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnek vesebetegsége van, vagy művesekezelésben részesül.

Kezelőorvosa beállíthatja vagy átmenetileg, illetve véglegesen leállíthatja az Alunbrig-kezelést. Lásd a 4. pont elejét is.

## Gyermekek és serdülők

Az Alunbrig-et gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták. Az 18 év alatti betegeknél nem javasolt.

## Egyéb gyógyszerek és az Alunbrig

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A következő gyógyszerek befolyásolhatják az Alunbrig-et, illetve gyógyszereket befolyásolhatja az Alunbrig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** gombafertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir:** HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **mibefradil:** szívritmuszavar és magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **nefazodon:** depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **orbáncfű:** depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény
- **karbamazepin** epilepszia, euporiás/depressziós epizódok és bizonyos fájdalmak kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **fenobarbitál, fenitoin:** epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **rifabutín, rifampicin:** tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **digoxin:** szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **dabigatrán:** véralvadásgátló gyógyszer
- **kolchicin:** köszvényes rohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **pravasztatin, rosuzvasztatin:** a megemelkedett koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek

- **metotrexát:** súlyos ízületi gyulladás, rák és a pszoriázis bőrbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **szulfaszalazin:** súlyos bélgyulladás és reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **efavirenz, etravirin:** HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **modafinil:** a narkolepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **boszentán:** pulmonalis hypertonia (magas vérnyomás a tüdőerekben)kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **nafcillin:** bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **alfentanil, fentanil:** fájdalomcsillapítók
- **kinidin:** szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz:** az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer

### Az Alunbrig egyidejű bevétele étellel és itallal

A kezelés ideje alatt kerülje a grépfrútot tartalmazó termékeket, mivel azok módosíthatják a brigatinib mennyiségét a szervezetében.

### Terhesség

Az Alunbrig alkalmazása **nem javasolt** a terhesség ideje alatt, kivéve amennyiben ennek előnyei meghaladják a magzatot fenyegető kockázatot. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az Alunbrig alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

Az Alunbrig-gel kezelt fogamzóképes korú nőknek kerülniük kell a teherbe esést. Hatékony nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazni az ideje alatt és az Alunbrig-kezelése abbahagyását követő 4 hónapon keresztül. Kérje kezelőorvosa tanácsát az Ön számára megfelelő születésszabályozó módszerekre vonatkozóan.

### Szoptatás

Az Alunbrig-kezelés ideje alatt **ne szoptasson**. Nem ismert, hogy a brigatinib kiválasztódik-e az anyatejbe, és károsíthatja-e a csecsemőt.

### Termékenység

Az Alunbrig-kezelésben részesülő férfi betegek figyelmét fel kell hívni, hogy kerüljék a gyermeknemzést a kezelés ideje alatt, továbbá hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszereket a kezelés ideje alatt és annak abbahagyását követően legalább 3 hónapon keresztül.

### A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alunbrig látászavart, szédülést és fáradtságot okozhat. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket a kezelés ideje alatt, amennyiben Önnél ilyen tünetek jelentkeznek.

### Az Alunbrig laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## 3. Hogyan kell szedni az Alunbrig filmtablettát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt.



### **A készítmény ajánlott adagja:**

A kezelés első 7 napján naponta egyszer egy 90 mg-os tablettát, ezt követően naponta egyszer egy 180 mg-os tablettát.

Ne módosítsa az adagolást anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszélne. Kezelőorvosa az Ön igényei szerint módosíthatja adagját, az ajánlott adag eléréséhez a 30 mg-os tablettára is szükség lehet.

### **Kezelési kezdőcsomag**

Az Alunbrig-kezelés ideje alatt kezelőorvosa kezelési kezdőcsomagot írhat fel.

### **Az alkalmazás módja**

- Az Alunbrig filmtablettát naponta, egyszer mindig ugyanabban az időben kell bevenni.
- A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le! A tablettát ne törje össze és ne oldja fel.
- A tablettát bevehető étellel, illetve anélkül.
- Amennyiben az Alunbrig bevétele után hányás következik be, ne vegyen be több tablettát a következő esedékes adag beviteléig.

Ne nyelje le a tartályban található nedvességmegkötő betétet.

### **Ha az előírtnál több Alunbrig filmtablettát vett be**

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az előírtnál több tablettát vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni az Alunbrig filmtablettát**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A szokásos időben vegye be a következő adagot.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Alunbrig szedését**

Ne hagyja abba az Alunbrig szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszélne.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben Önnél a következő mellékhatások valamelyike jelentkezik:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- **magas vérnyomás**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnél fejfájás, szédülés, homályos látás, mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés jelentkezik.
- **látásproblémák**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben látási problémái vannak, pl. szikralátás, homályos látás, illetve fény hatására jelentkező szemfájdalom. Kezelőorvosa felfüggesztheti Önnél az Alunbrig-kezelést, és szemész szakorvoshoz utalhatja be Önt.
- **emelkedett kreatin-foszfokináz szint a vérvizsgálatokban** – az izmok, így pl. a szívizmok lebomlását jelezheti. Tájékoztassa kezelőorvosát a megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalomról, izom-érzékenységről vagy izomgyengeségről.

- **emelkedett amiláz vagy lipáz szint a vérvizsgálatokban** – a hasnyálmirigy gyulladását jelezheti  
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben felhasi fájdalma van, hasi fájdalom étkezés hatására súlyosbodik és hátába sugárzik, testsúlya csökken vagy hányingere van.
- **emelkedett májenzim (aszpartát-aminotranszferáz, alanin-aminotranszferáz) szint a vérvizsgálatokban** - a májszövet károsodását jelezheti. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben gyomortáji fájdalma a jobb oldalon jelentkezik, bőre vagy szemfehérjéje besárgul vagy vizelete színe sötétre változik.
- **emelkedett vércukorszint**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben nagyon szomjasnak érzi magát, gyakrabban kell vizelnie, étvágya fokozódik, émelyeg, gyenge és fáradt, vagy zavartnak érzi magát.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- **tüdőgyulladás**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben új, a tüdőt érintő tünetek vagy légzési problémák jelentkeznek Önnél, illetve amennyiben ezek súlyosbodnak, ideértve a mellkasi fájdalmat, köhögést és lázat is, különösen ha ezek az Alunbrig szedésének megkezdését követő egy héten belül jelentkeznek, mivel ezek súlyos tüdőbetegség jelei lehetnek.
- **lassú szívverés**  
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha mellkasi fájdalmat vagy mellkasi diszkomfortérzést érez, szívritmuszavara van, szédül, úgy érzi, el fog ájulni vagy elájult.  
Lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”.

**Egyéb lehetséges mellékhatások:**

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnél a következő mellékhatások valamelyike jelentkezik:

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (pneumonia)
- megfázásszerű tünetek (felsőlégúti fertőzés)
- csökkent vörösvértestszám (anaemia)
- csökkent fehérvérsejtszám (neutrofil és limfocita), az aktivált parciális tromboplasztin idő által kimutatott megnövekedett véralvadási idő
- a véralvadást jellemző, aktivált parciális tromboplasztin idő vérvizsgálatának megnyúlása, ami megemelkedett véralvadási időt jelez
- alacsony vérlemezkeszám a vérvizsgálatokon, ami megnövelheti a vérzések és a véraláfutások kockázatát
- emelkedett inzulinszint a vérben
- csökkent foszforszint a vérben
- étvágycsökkenés
- csökkent káliumszint a vérben
- csökkent magnéziumszint a vérben
- csökkent nátriumszint a vérben
- emelkedett kalciumszint a vérben
- álmatlanság (inszomnia)
- fejfájás
- zsibbadás, bizsergés, szúró fájdalom, gyengeség vagy fájdalom a kezekben vagy a lábakban (perifériás neuropátia)
- szédülés
- köhögés
- légszomj
- hányinger
- hasmenés
- hányás
- székrekedés
- hasi fájdalom

- szájszárazság
- a száj és az ajkak gyulladása (sztomatitisz)
- az alkalikus-foszfataz enzim szintjének megemelkedése a vérben – a szervek nem megfelelő működését vagy sérülését jelezheti
- kiütés
- bőrvizketés
- ízületi és izomfájdalom
- mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom
- emelkedett kreatininszint a vérben – a vesefunkció csökkenését jelezheti
- fáradtság
- felgyülemlett folyadék miatt létrejött szöveti duzzanat
- láz

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- memóriazavar
- ízérzékelés zavara
- szapora szívverés (tachycardia)
- a szív kóros elektromos aktivitása (elektrokardiogram QT-távolság megnyúlás)
- szívdobogásérzés
- emésztési zavar
- fokozott bélgázképződés
- emelkedett laktát-dehidrogenáz szint a vérben – a szövetek lebomlását jelezheti
- emelkedett bilirubin vérszint
- száraz bőr
- napfénnel szembeni érzékenység
- fájdalom a karokban és a lábokban
- izom- és ízületi merevség
- fájdalom
- mellkasi fájdalom és diszkomfortérzés
- testsúlycsökkenés

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasnyálmirigy-gyulladás, ami súlyos és tartós hasi fájdalommal járhat, hányinger és hányás kíséretében vagy anélkül (pankreatitisz)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Alunbrig filmtablettát tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkén, a buboréksomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba! Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Alunbrig?

- A készítmény hatóanyaga a brigatinib.  
30 mg brigatinibet tartalmaz 30 mg-os filmtablettánként.  
90 mg brigatinibet tartalmaz 90 mg-os filmtablettánként.  
180 mg brigatinibet tartalmaz 180 mg-os filmtablettánként.
- Egyéb segédanyagok: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú), hidrofób kolloidális szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum, makrogol, polivinil-alkohol és titán-dioxid.

### Milyen az Alunbrig külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Alunbrig filmtabletta fehér vagy törtfehér, ovális (90 mg és 180 mg), illetve kerek (30 mg). Alul és felül domború.

Alunbrig 30 mg:

- A 30 mg-os tabletták 30 mg brigatinibet tartalmaz.
- A filmtabletták körülbelül 7 mm hosszúak, egyik oldalukon „U3” mélynyomású jelzéssel vannak ellátva, másik oldaluk sima.

Alunbrig 90 mg:

- A 90 mg-os tabletták 90 mg brigatinibet tartalmaz.
- A filmtabletták körülbelül 15 mm hosszúak, egyik oldalukon „U7” mélynyomású jelzéssel vannak ellátva, másik oldaluk sima.

Alunbrig 180 mg:

- A 180 mg-os tabletták 180 mg brigatinibet tartalmaz.
- A filmtabletták átmérője körülbelül 19 mm, egyik oldalukon „U13” mélynyomású jelzéssel vannak ellátva, másik oldaluk sima.

Az Alunbrig kartondobozba csomagolt műanyag fóliacsíkokban (buborékcsomagolás) kapható:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 vagy 112 filmtabletta
- Alunbrig 90 mg: 7 vagy 28 filmtabletta
- Alunbrig 180 mg: 28 filmtabletta

Az Alunbrig csavaros gyermekbiztos zárással ellátott műanyag tartályban kapható. Mindegyik tartály egy-egy nedvességmegkötő betétet tartalmaz, és külön kartondobozba van csomagolva:

- Alunbrig 30 mg: 60 vagy 120 filmtabletta
- Alunbrig 90 mg: 7 vagy 30 filmtabletta
- Alunbrig 180 mg: 30 filmtabletta

Az Alunbrig kezelési kezdőcsomagként kapható. Minden csomag egy külső dobozból áll, melynek két belső kartonja van:

- Alunbrig 90 mg filmtabletta  
1 műanyag fóliacsíkot (buborékfóliát) tartalmaz, amelyben 7 db filmtabletta van
- Alunbrig 180 mg filmtabletta  
3 műanyag fóliacsíkot (buborékfóliát) tartalmaz, amelyben 21 db filmtabletta van

Ne vegye ki a tartályból a nedvességmegkötő betétet.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánia

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36;  
+ 359 2 958 15 29

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals  
Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 11 11

### **Malta**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

### **Nederland**

Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infor norge@takeda.com](mailto:infor norge@takeda.com)

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Τηλ: +30 210 6387800

[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)**España**

Takeda Farmacéutica España S.A

Tel: +34 917 14 99 00

[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)**France**

Takeda France

Tel. +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited

Tel: +44 (0)1628 537 900

**Ísland**

Vistor hf.

tel: +354 535 7000

[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)**Italia**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

**Κύπρος**

A. POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

[info@potamitismedicare.com](mailto:info@potamitismedicare.com)**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 800-20 80 50

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o

tel. + 48 22 608 13 00

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel: + 351 21 120 1457

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel: + 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**

Takeda Oy

Tel. +358 20 746 5000

[infoposti@takeda.com](mailto:infoposti@takeda.com)**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: +46 8 731 28 00

[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0)1628 537 900

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.