

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' brigatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 56 mg ta' lactose monohydrate.

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija fiha 90 mg ta' brigatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 168 mg ta' lactose monohydrate.

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg ta' brigatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 336 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
Pillola miksija b'rita tonda, bajda għal kważi bajda b'dijametru ta' madwar 7 mm imnaqqxa b'"U3" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
Pillola miksija b'rita ovali, bajda għal kważi bajda b'tul ta' madwar 15 mm imnaqqxa b'"U7" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
Pillola miksija b'rita ovali, bajda għal kważi bajda b'tul ta' madwar 19 mm imnaqqxa b'"U13" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

- Alunbrig huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) pożittivi għal kinase limfoma anaplastika (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) li qabel għew ittrattati bi crizotinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Alunbrig għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

L-istat ta' NSCLC pożittiv għal ALK għandu jkun magħruf qabel l-bidu tat-terapija b'Alunbrig. Analiżi vverifikata ta' ALK huwa meħtieġ sabiex jintagħzlu pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1). L-evalwazzjoni ta' NSCLC pożittiv għal ALK għandha titwettaq minn laboratorji li juru proficjenza fit-teknoloġija speċifika li tiġi utilizzata.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' Alunbrig hija ta' 90 mg darba kuljum għall-ewwel 7 ijiem, imbagħad 180 mg darba kuljum.

Jekk Alunbrig ikun interrott għal 14-il jum jew aktar għal raġunijiet oħra barra reazzjonijiet avversi, it-trattament għandu jerga' jitkompla bi 90 mg darba kuljum għal 7 ijiem qabel ma jiżdied għad-doża ttollerata ta' qabel.

Jekk wieħed jinsa jieħu doża jew ikun hemm rimettar wara li tittiehed doża, m'għandhiex tingħata doża addizzjonali u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin skedat.

It-trattament għandu jitkompla sakemm ikun osservat benefiċċju kliniku.

Aġġustamenti fid-doża

L-interruzzjoni tad-doża u/jew it-tnaqqis tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali.

Il-livelli għal modifikazzjoni fid-doża huma miġbura fil-qosor f'Tabella 1.

Tabella 1: Livelli għat-tnaqqis tad-doża ta' Alunbrig rakkomandati

Doża	Livelli għat-tnaqqis tad-doża		
	L-ewwel	It-tieni	It-tielet
90 mg darba kuljum (L-ewwel 7 ijiem)	wieħed għandu jnaqqas għal 60 mg darba kuljum	wieħed għandu jwaqqaf għal dejjem	mhux applikabbli
180 mg darba kuljum	wieħed għandu jnaqqas għal 120 mg darba kuljum	wieħed għandu jnaqqas għal 90 mg darba kuljum	wieħed għandu jnaqqas għal 60 mg darba kuljum

Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem jekk il-pazjent ma jkunx kapaci jittollera doża ta' 60 mg darba kuljum.

Ir-rakkomandazzjonijiet għal modifiki fid-doża ta' Alunbrig għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2.

Tabella 2: Modifiki fid-doża ta' Alunbrig rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, <i>interstitial lung disease</i>)/pulmonite	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> Jekk isseħħ avveniment matul l-ewwel 7 ijiem tat-trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fl-istess livell tad-doża u mhux jizdied għal doża ta' 180 mg darba kuljum. Jekk ILD/pulmonite isseħħ wara l-ewwel 7 ijiem tat-trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fl-istess livell tad-doża. Jekk ILD/pulmonite terġa' titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Jekk isseħħ ILD/pulmonite wara l-ewwel 7 ijiem tat-trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss kif inhu deskritt f'Tabella 1 u mhux jizdied għal doża ta' 180 mg darba kuljum. Jekk ILD/pulmonite isseħħ wara l-ewwel 7 ijiem tat-trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal-linja bażi. Alunbrig għandu jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss kif inhu deskritt f'Tabella 1. Jekk ILD/pulmonite terġa' titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
	Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
Pressjoni għolja	Pressjoni għolja ta' Grad 3 (SBP ≥ 160 mmHg jew DBP ≥ 100 mmHg, intervent mediku indikat, aktar minn prodott medċinali wieħed kontra l-pressjoni, jew aktar terapija intensiva milli użata qabel indikata)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 (SBP < 140 mmHg u DBP < 90 mmHg), imbagħad jitkompla fl-istess doża. Jekk pressjoni għolja ta' Grad 3 terġa' titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra sa Grad < 1 imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem
	Pressjoni għolja ta' Grad 4 (konsegwenzi li jpoġġu l-ħajja fil-periklu, intervent urġenti indikat)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 (SBP < 140 mmHg u DBP < 90 mmHg), imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem. Jekk pressjoni għolja ta' Grad 4 terġa' titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
Bradikardija (HR anqas minn 60 bpm)	Bradikardija sintomatika	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' 60 bpm jew oġhla. Jekk prodott medċinali li jintuża fl-istess ħin u magħruf li jikkawża bradikardija ikun identifikat u mwaqqaf, jew id-doża tiegħu aġġustata, Alunbrig għandu jitkompla fl-istess doża mal-irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' 60 bpm

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
		<p>jew oghla.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jekk ma jkun identifikat l-ebda prodott mediċinali li jintuża fl-istess hin u magħruf li jikkawża bradikardija, jew jekk medikazzjonijiet li jintużaw fl-istess hin li jikkontribwixxu ma jkunux imwaqqfa u d-doża mmodifikata, Alunbrig għandu jitkompla fil-livell aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 mal-irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat-tahbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' 60 bpm jew oghla.
	Bradikardija b'konsegwenzi li jpoġġu l-ħajja fil-periklu, intervent urgenti indikat	<ul style="list-style-type: none"> Jekk prodott mediċinali li jintuża fl-istess hin li jikkontribwixxi ikun identifikat u mwaqqaf, jew id-doża tiegħu aġġustata, Alunbrig għandu jitkompla fil-livell aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 mal-irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat-tahbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' 60 bpm jew oghla, b'monitoraġġ frekwenti kif klinikament indikat. Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem jekk ma jkun identifikat l-ebda prodott mediċinali li jintuża fl-istess hin u li jikkontribwixxi. Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem f'każ ta' rikorrenza.
Elevazzjoni ta' CPK:	Elevazzjoni ta' grad 3 ta' CPK ($> 5.0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 ($\leq 2.5 \times \text{ULN}$) jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fl-istess doża. Jekk terġa' sseħħ elevazzjoni ta' Grad 3 ta' CPK, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 ($\leq 2.5 \times \text{ULN}$) jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
	Elevazzjoni ta' grad 4 ta' CPK ($> 10.0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 ($\leq 2.5 \times \text{ULN}$) jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
Elevazzjoni ta' lipaži jew amilaži	Elevazzjoni ta' grad 3 ta' lipaži jew amilaži ($> 2.0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fl-istess doża. Jekk terġa' sseħħ elevazzjoni ta' Grad 3 ta' lipaži jew amilaži, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$) jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
	Elevazzjoni ta' grad 4 ta' lipaži jew amilaži ($> 5.0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$), imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
Tossicità tal-fwied	Elevazzjoni ta' grad ≥ 3 ($> 5.0 \times \text{ULN}$) ta' alanina aminotransferaži (ALT, <i>alanine aminotransferase</i>) jew aspartataminotransferaži	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi jew anqas minn jew ugwali għal $3 \times \text{ULN}$, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
	(AST, <i>aspartate aminotransferase</i>) bil-bilirubina $\leq 2 \times$ ULN	
	Elevazzjoni ta' grad ≥ 2 ($> 3 \times$ ULN) ta' ALT jew AST b'elevazzjoni ta' bilirubina totali fl-istess hin ta' $>2 \times$ ULN fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolisi	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
Iperglicemija	Għal Grad 3 (aktar minn 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L) jew akbar	<ul style="list-style-type: none"> Jekk ma jistax jintlaħaq kontroll tal-iperglicemija b'immaniġġjar mediku ottimali, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm jintlaħaq kontroll tal-iperglicemija xieraq. Mal-irkupru, Alunbrig jista' jitkompla fid-doża aktar baxxa li jmiss skont Tabella 1 jew imwaqqaf għal dejjem.
Disturbi tal-Vista	Grad 2 jew 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad 1 jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
Reazzjonijiet avversi oħra	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fl-istess livell tad-doża. Jekk terġa' titfaċċa pressjoni għolja ta' Grad 3, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1. Jekk jerga' jitfaċċa avveniment ta' Grad 4, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.

Bpm = taħbit tal-qalb kull minuta; CPK = Fosfokinazi tal-Kreatina; DBP = pressjoni diastolika tad-demem; HR = rata tat-taħbit tal-qalb; SBP = pressjoni sistolika tad-demem; ULN = il-limitu ta' fuq tan-normal

* Ikklassifikati skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer. Verżjoni 4.0 (NCI CTCAE v4).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Id-data limitata dwar is-sigurtà u effikaċja ta' Alunbrig f'pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar tissuġġerixxi li mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.8). M'hemm ebda data disponibbli għal pazjenti li għandhom aktar minn 85 sena.

Indeboliment epatiku

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Alunbrig għal pazjenti b'indeboliment hafif epatiku (ChildPugh Klassi A) jew indeboliment epatiku moderat (ChildPugh Klassi B) Doża mnaqqsa tal-bidu

ta' 60 mg darba kuljum għall-ewwel 7 ijiem, imbagħad 120 mg darba kuljum hija rakkommandata għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ChildPugh klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ≥ 30 mL/min). Doża mnaqqsa tal-bidu ta' 60 mg darba kuljum għall-ewwel 7 ijiem, imbagħad 90 mg darba kuljum hija rakkommandata għal pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR < 30 mL/min) (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment renali sever għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sintomi respiratorji godda jew li jaggravaw li jistgħu jindikaw ILD/pnewmonite (eż., dispnea, sogħla, eċċ.), b'mod partikolari fl-ewwel ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Alunbrig fi tfal li għandhom inqas minn 18 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Alunbrig hu għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ flimkien mal-ilma. Alunbrig jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-grejpfrut jew il-meraq tal-grejpfrut jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' brigatinib u għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi pulmonari

Reazzjonijiet avversi pulmonari severi, li jpoġġu l-ħajja fil-periklu u fatali, inkluż dawk b'karatteristiċi konsistenti mal-ILD/pulmonite, jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8).

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi pulmonari kienu osservati fi żmien l-ewwel 7 ijiem tat-trattament. Ir-reazzjonijiet avversi pulmonari ta' Grad 1-2 kienu mfejqa bl-interruzzjoni tat-trattament jew modifikazzjoni fid-doża. Età akbar u intervall iqsar (anqas minn 7 ijiem) bejn l-aħħar doża ta' crizotinib u l-ewwel doża ta' Alunbrig kienu indipendentement assoċjati ma' zieda fir-rata ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi pulmonari. Dawn il-fatturi għandhom ikunu kkunsidrati meta jinbeda t-trattament b'Alunbrig. Pazjenti bi storja medika ta' ILD jew pulmonite li tkun ikkawżata mill-medicina kienu esklużi mill-prova kruċjali.

Xi pazjenti kellhom pulmonite aktar tard fit-trattament b'Alunbrig.

Pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sintomi respiratorji godda jew li jaggravaw (eż., dispnea, sogħla, eċċ.), b'mod partikolari fl-ewwel ġimgħa tat-trattament. Evidenza ta' pulmonite fi kwalunkwe pazjent b'sintomi respiratorji li jaggravaw għandha tkun investigata fil-pront. Jekk tkun issuspettata l-pulmonite, id-doża ta' Alunbrig għandha titwaqqaf, u l-pazjent għandu jkun evalwat għal kawżi oħra tas-sintomi (eż. emboliżmu pulmonari, il-progressjoni tat-tumur, u pnewmonja infettiva). Id-doża għandha tkun immodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja

Il-pressjoni għolja seħħet f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8).

Il-pressjoni tad-demem għandha tkun immonitorjata regolarment matul it-trattament b'Alunbrig. Il-pressjoni għolja għandha tiġi ttrattata skont il-linji gwida standard għall-kontroll tal-pressjoni tad-

demm. Ir-rata tat-taħbit tal-qalb għandha tkun immonitorjata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti jekk ma jkunx jista' jiġi evitat l-użu fl-istess hin ta' prodott mediċinali li hu magħruf li jikkawża l-bradikardija. Għal pressjoni għolja severa (\geq Grad 3), Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Id-doża għandha tkun immodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Bradikardija

Il-bradikardija seħħet f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Għandha tkun eżerċitata l-kawtela meta jingħata Alunbrig flimkien ma' aġenti oħra li huma magħrufa li jikkawżaw il-bradikardija. Ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm għandhom ikunu mmonitorjati b'mod regolari.

Jekk isseħħ bradikardija sintomatika, it-ttrattament b'Alunbrig għandu jitwaqqaf u prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess hin li huma magħrufa li jikkawżaw il-bradikardija għandhom ikunu evalwati. Hekk kif ikun hemm irkupru, id-doża għandha tkun immodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2). F'każ ta' bradikardija li tpoġġi l-ħajja fil-periklu, jekk l-ebda medikazzjoni li tintuża fl-istess hin ma tiġi identifikata, jew f'każ ta' rikorrenza, it-ttrattament b'Alunbrig għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi tal-vista

Ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' disturbi tal-vista seħħew f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw kwalunkwe sintomu tal-vista. Għal sintomi tal-vista godda jew li jaggravaw, għandhom ikunu kkunsidrati evalwazzjoni oftalmoloġika u tnaqqis tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Elevazzjoni tal-fosfokinażi tal-kreatina (CPK, *creatine phosphokinase*)

Elevazzjonijiet ta' CPK seħħew f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw kwalunkwe wġiġħ, sensitività jew debulizza fil-muskoli li ma jkunx hemm spjegazzjoni għalihom. Il-livelli tas-CPK għandhom ikunu mmonitorjati regolarment waqt li jkun għaddej it-ttrattament b'Alunbrig. Abbażi tas-severità tal-elevazzjoni tas-CPK, it-ttrattament b'Alunbrig għandu jitwaqqaf, u d-doża mmodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Elevazzjonijiet ta' enzimi pankreatiċi

Elevazzjonijiet ta' amilażi u lipaži seħħew f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Il-lipaži u l-amilaži għandhom ikunu mmonitorjati regolarment matul it-ttrattament b'Alunbrig. Abbażi tas-severità tal-anormalitajiet tal-laboratorju, it-ttrattament b'Alunbrig għandu jitwaqqaf, u d-doża mmodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità tal-fwied

Elevazzjonijiet ta' enzimi tal-fwied (aspartatamino-transferaži, alanina amino-transferaži) u bilirubina seħħew f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni tal-fwied, inkluż AST, ALT u l-bilirubina totali għandha tkun evalwata qabel ma jinbeda Alunbrig u mbagħad kull ġimagħtejn matul l-ewwel 3 xhur tat-ttrattament. Wara, il-monitoraġġ għandu jsir perjodikament. Abbażi tas-severità tal-anormalitajiet tal-laboratorju, it-ttrattament għandu jitwaqqaf, u d-doża mmodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Iperglicemija

Elevazzjonijiet tal-glukożju fis-serum seħħew f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig. Il-glukożju fis-serum fl-istat sajjem għandu jkun evalwat qabel ma jinbeda Alunbrig u wara mmonitorjat perjodikament. Ttrattament antiperglicemiku għandu jinbeda jew ikun ottimizzat kif meħtieġ. Jekk ma jkunx jista' jintlaħaq kontroll tal-iperglicemija xieraq b'immaniġġjar mediku ottimali, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm jintlaħaq kontroll tal-iperglicemija xieraq, u hekk kif ikun hemm irkupru wiehed għandu jikkunsidra li jnaqqas id-doża kif inhu deskritt f'Tabella 1 jew Alunbrig jista' jitwaqqaf għal kollox.

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

L-użu fl-istess hin ta' Alunbrig ma' inibituri qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A ma jkunx jista' jiġi evitat, id-doża ta' Alunbrig għandha titnaqqas

minn 180 mg għal 90 mg, jew minn 90 mg għal 60 mg. Wara t-twaqqif ta' inibitur qawwi ta' CYP3A, Alunbrig għandu jitkompla fid-doża li kienet ittollerata qabel l-bidu ta' inibitur qawwi ta' CYP3A.

L-użu fl-istess hin ta' Alunbrig ma' indutturi qawwija u moderati ta CYP3A għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

Fertilità

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva waqt it-trattament b'Alunbrig u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża. Irġiel li jkollhom imsieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Alunbrig (ara sezzjoni 4.6).

Lactose

Alunbrig fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Aġenti li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' brigatinib

Inibituri ta' CYP3A

Studji *in vitro* wrew li brigatinib hu substrat ta' CYP3A4/5. F'individwi b'saħħithom, l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' 200 mg ta' itraconazole li jingħataw darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta' CYP3A, b'doża waħda ta' 90 mg ta' brigatinib zied is- C_{max} ta' brigatinib b'21%, AUC_{0INF} b'101% (darbtejn aktar), u AUC_{0-120} b'82% (< darbtejn aktar), b'mod relattiv għal doża ta' 90 mg ta' brigatinib li tingħata waħedha. L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A b'Alunbrig, inkluż iżda mhux limitati għal ċertu medicini antivirali (eż., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibijotiċi makrolidi (eż., clarithromycin, telithromycin, troleandomycin), aġenti antifungali (eż., (e.g., ketoconazole, voriconazole), mibefradil, u nefazodone għandu jkunu evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Alunbrig għandha titnaqqas b'madwar 50% (jiġifieri, minn 180 mg għal 90 mg, jew minn 90 mg għal 60 mg). Wara t-twaqqif ta' inibitur qawwi ta' CYP3A, Alunbrig għandu jitkompla fid-doża li kienet ittollerata qabel il-bidu ta' inibitur qawwi ta' CYP3A.

Inibituri moderati ta' CYP3A (eż., diltiazem u verapamil) jistgħu jżidu l-AUC ta' brigatinib b'madwar 40% abbażi ta' simulazzjonijiet minn mudell farmakokinetiku bbażat fiżjoloġikament. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal Alunbrig meta jintuża flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib meta Alunbrig jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A.

Il-grejpfrut jew il-meraq tal-grejpfrut jistgħu wkoll iżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' brigatinib u għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP2C8

Studji *in vitro* wrew li brigatinib hu substrat ta' CYP2C8. F'individwi b'saħħithom, l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' 600 mg ta' gemfibrozil li jingħataw darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta' CYP2C8, b'doża waħda ta' 90 mg ta' brigatinib naqqas is- C_{max} ta' brigatinib b'41%, AUC_{0INF} bi 12%, u AUC_{0-120} bi 15%, b'mod relattiv għal doża ta' 90 mg ta' brigatinib li tingħata waħedha. L-effett ta' gemfibrozil fuq il-farmakokinetika ta' brigatinib mhuwiex klinikament sinifikanti u l-mekkaniżmu sottostanti għall-esponent imnaqqas ta' brigatinib mhux magħruf. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal waqt l-ġhoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8.

Pgp u inibituri ta' BCRP

Brigatinib hu substrat ta' P-glycoprotein (Pgp) u proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*) *in vitro*. Peress li brigatinib juri solubbiltà għolja u permeabilità għolja, l-inibizzjoni ta' Pgp u BCRP mhux mistennija li tirriżulta f'bidla klinikament sinifikanti fl-

esponiment sistemiku ta' brigatinib. L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ għal Alunbrig meta jintuża flimkien ma' inibituri ta' Pgp u ta' BCRP.

Agenti li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' brigatinib

Indutturi ta' CYP3A

F'individwi b'saħħithom, l-għoti flimkien ta' doži multipli ta' 600 mg ta' rifampicinli jingħataw kuljum, induttur qawwi ta' CYP3A, b'doża waħda ta' 180 mg ta' brigatinib naqqas is- C_{max} ta' brigatinib b'60%, AUC_{0-120} b'80% (5 darbiet aktar), u AUC_{0-120} b'80% (5 darbiet aktar), b'mod relattiv għal doża ta' 180 mg ta' brigatinib li tingħata waħedha. L-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A ma' Alunbrig, inklużi iżda mhux limitati għal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, phenobarbital, u St. John's wort għandu jkun evitat.

Indutturi moderati ta' CYP3A jistgħu jnaqqsu l-AUC ta' brigatinib b'madwar 50% abbażi ta' simulazzjonijiet minn mudell farmakokinetiku bbażat fiżjoloġikament. L-użu fl-istess hin ta' indutturi moderati ta' CYP3A ma' Alunbrig, inklużi iżda mhux limitati għal efavirenz, modafinil, bosentan, etravirine, u nafcillin għandu jkun evitat.

Agenti li jista' jkollhom il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom mibdula minn brigatinib

Substrati ta' CYP3A

Studji *in vitro* f'epatociti wrew li brigatinib hu induttur ta' CYP3A4. Studji kliniċi dwar interazzjoni bejn il-mediċini b'substrati sensittivi għal CYP3A ma' ġewx imwettqa. Brigatinib jista' jnaqqas il-livelli fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien u li jkunu fil-biċċa l-kbira tagħhom metabolizzati minn CYP3A. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' Alunbrig ma' substrati ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, fentanyl, quinidine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus) għandu jkun evitat għax tista' tonqos l-effettività tagħhom.

Alunbrig jista' jinduċi enzimi u trasportaturi oħra (eż., CYP2C, Pgp) permezz tal-istess mekkaniżmi responsabbli għall-induzzjoni ta' CYP3A (eż., attivazzjoni tar-riċettur pregnane X).

Substrati tat-trasportaturi

L-għoti flimkien ta' brigatinib ma' substrati ta' Pgp (eż., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin), BCRP (eż., methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1, *organic cation transporter*) proteina tal-multimediċina u estrużjoni ta' tossina 1 (MATE1, *multidrug and toxin extrusion protein 1*), u 2K (MATE2K) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta Alunbrig jingħata flimkien ma' substrati ta' dawn it-trasportaturi b'indici terapewtiku dejjaq (eż., digoxin, dabigatran, methotrexate).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jkollhom età li fiha mara jista' jkollha t-tfal li jkunu ttrattati b'Alunbrig għandhom jingħataw parir biex ma jinqabdux tqal u l-irġiel ittrattati b'Alunbrig għandhom jingħataw parir biex ma jnisslux tfal waqt it-ttrattament. Nisa b'potenzjal riproduttiv għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva waqt it-ttrattament b'Alunbrig u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża. Irġiel li jkollhom imsieħba nisa b'potenzjal riproduttiv għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-ttrattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Alunbrig.

Tqala

Alunbrig jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' Alunbrig fin-nisa tqal. Alunbrig m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-ttrattament minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Jekk Alunbrig jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-

pazjenta tohroġ tqila meta tkun qed tieġu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tkun mgħarrfa dwar il-periklu potenzjali lill-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk Alunbrig jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli ma tistax teskludi t-tneħħija possibbli fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'Alunbrig.

Fertilità

L-ebda *data* mill-bniedem dwar l-effett ta' Alunbrig fuq il-fertilità mhi disponibbli. Abbażi ta' studji dwar it-tossiċità b'doża ripetuta f'annimali rġiel, Alunbrig jista' jikkawża fertilità mnaqqsa fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-fertilità fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Alunbrig għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għandha tkun eżerċitata l-kawtela meta wieħed isuq jew ihaddem magni għax il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw disturbi tal-vista, sturdament, jew gheja waqt li jkunu qed jieħdu Alunbrig.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni kienu identifikati minn żewġ provi kliniċi:

Studju 201 (ALTA) Prova fejn il-pazjenti ntaġħzlu b'mod każwali, openlabel u multicentrika fuq pazjenti ttrattati b'Alunbrig (N = 219) b'ALK+ NSCLC li qabel kienu għamlu progress bi crizotinib. Il-pazjenti ntaġħzlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Alunbrig f'doża ta' 90 mg darba kuljum kontinwament (kors ta' 90 mg) jew ta' 180 mg darba kuljum b'7 ijiem jieħdu 90 mg darba kuljum (kors ta' 180 mg).

Studju 101: Prova ta' fażi 1/2 dwar eskalazzjoni/espansjoni tad-doża, openlabel u multicentrika fuq pazjenti b'tumuri malinni avvanzati.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 25\%$) irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig fil-kors ta' dożaġġ rakkomandat kienu żieda fl-AST, iperglicemija, livelli għoljin ta' insulina fid-dem, anemija, żieda fis-CPK, dardir, żieda fil-livell tal-lipazi, nuqqas fl-għadd ta' limfociti, żieda fl-ALT, dijarea, żieda fil-livell tal-amilazi, gheja, sogħla, uġiġh ta' ras, żieda fil-fosfatazi alkalina, ipofosfatimija, żieda fl-APTT, raxx, rimettar, dispnea, pressjoni għolja, nuqqas fl-għadd ta' ċelluli tad-dem bojad, mijalġija, u newropatija periferali,

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni u serji ($\geq 2\%$) irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig fil-kors tad-dożaġġ rakkomandat apparti avvenimenti marbuta mal-progressjoni tan-neoplażma kienu pulmonite, pnemonja, u dispnea.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati f'ALTA u Studju 101 fil-kors tad-dożaġġ rakkomandat huma pprezentati fit-Tabella 3 u huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, terminu ppreferut u frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont il-frekwenza tagħhom.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig f'ALTA u Studju 101 (skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni ghal Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verżjoni 4.0)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi[†] il-grad kollha	Reazzjonijiet avversi Grad 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Pnewmonja ^a Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	
	Komuni		Pnewmonja ^a
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti Żieda fl-APTT Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits	Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti
	Komuni		Żieda fl-APTT Anemija Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Iperglicemija Livelli għoljin ta' insulina fid-demmm ^b Ipofofatemija Tnaqqis fl-aptit Ipokalemija Ipomanjesemija Iponatremija Iperkalċemija	
	Komuni		Ipofofatemija, Iperglicemija, Iponatremija, Ipokalemija Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	Nuqqas ta' rqaq	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugigh ta' ras ^c Newropatija periferali ^d Sturdament	
	Komuni	Indeboliment fil-memorja Disturbi fit-toghma	Newropatija periferali ^d Ugigh ta' ras ^c
Disturbi fl-għajnejn	Komuni hafna	Disturbi tal-Vista ^e	
	Komuni		Disturbi tal-Vista ^e
Disturbi fil-qalb	Komuni	Takikardija ^f Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram Bradikardija ^g Palpitazzjonijiet	
	Mhux komuni		Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram
Disturbi vaskulari	Komuni Hafna	Pressjoni għolja	Pressjoni għolja

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi† il-grad i kollha	Reazzjonijiet avversi Grad 3-4
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni Ħafna	Sogħla Dispneja ^h	
	Komuni	Pnewmonite ⁱ	Pnewmonite ⁱ Dispneja ^h
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Żieda fil-lipaži Dardir Dijarea ⁱ Żieda fl-amilaži Rimettar Stitikezza Ugħigh addominali ^k Ħalq xott Stomatite ⁱ	Żieda fil-lipaži
	Komuni	Dispepsija Gass	Żieda fl-amilaži Ugħigh addominali ^k
	Mhux komuni	Pankreatite	Dardir Dispepsija Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Żieda fl-AST Żieda fl-ALT Żieda fil-livell ta' fosfataži alkalina	
	Komuni	Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm Iperbilirubinemija	Żieda fl-ALT Żieda fl-AST Żieda fil-livell ta' fosfataži alkalina Iperbilirubinemija
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Komuni Ħafna	Raxx ^m Ħakk	
	Komuni	Ġilda xotta Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl	Raxx ^m Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl
	Mhux komuni		Ġilda xotta
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Żieda fil-CPK tad-demm Mijalgija ⁿ Artralġja Ugħigh muskolu-skeletrali fis-sider	Żieda fil-CPK tad-demm
	Komuni	Ugħigh fl-estrematijiet Ebusija muskolu-skeletrali	Ugħigh fl-estrematijiet
	Mhux komuni		Mijalgija ⁿ
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni ħafna	Żieda fil-kreatinina tad-demm	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi [†] il-grad i kollha	Reazzjonijiet avversi Grad 3-4
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Gheja ^o Edima ^p Deni	
	Komuni	Ugigh Ugigh mhux kardijaku fis-sider Skonfort fis-sider	Gheja ^o
	Mhux komuni		Ugigh mhux kardijaku fis-sider Deni
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż	
	Mhux komuni		Tnaqqis fil-piż

^a Jinkludu pnemonja atipika, pnemonja, pnemonja ta' aspirazzjoni, pnemonja psewdomonali, infezzjoni fil-parti t' isfel tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni virali fil-parti t' isfel tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni fil-pulmun

^b Il-grad mhux applikabbli

^c Jinkludu ugigh ta' ras, ugigh ta' ras minhabba s-sinus, skonfort fir-ras, emigranja, ugigh ta' ras minhabba t-tensjoni

^d Jinkludu parestesija, newropatija periferali tas-sensi, disestesija, iperestesija, ipoestesija, nevralġija, newropatija periferali, newrotossicità, newropatija tal-moviment periferali, polinewropatija

^e Jinkludu tibdil fil-perċezzjoni tal-profondità tal-vista, astenopija, katarretti, nuqqas ta' għarfien tal-kuluri akkwizit, diplopja, glawkoma, zieda fil-pressjoni ġol-ghajnejn, edema makulari, biża' mid-dawl (fotofobia), fotopsija, edema tar-retina, vista m'cajpra, tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista, difett fil-kamp viziv, indeboliment tal-vista, qluġ tal-vitreous, floaters vitreuzi, amaurosis fugax

^f Jinkludu takikardija tas-sinus, takikardija

^g Jinkludu bradikardija, bradikardija tas-sinus

^h Jinkludu dispnea, dispnea minhabba l-istrapazz

ⁱ Jinkludu mard interstizjali tal-pulmun, pulmonite

^j Jinkludu dijarea, dijarea infettiva

^k Jinkludu skonfort addominali, nefha addominali, ugigh addominali, ugigh fil-parti addominali t' isfel, ugigh fil-parti addominali ta' fuq, skonfort epigastriku.

^l Jinkludu stomatite aftuża, stomatite, ulċera aftuża, ulċerazzjoni tal-halq, infafet fil-muġuza orali

^m Jinkludu dermatite qisha akne, eritema, raxx bil-qxur, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx bil-ponot, dermatite, dermatite allergika, eritema ġeneralizzata, raxx follikulari, urtikarja

ⁿ Jinkludu wġigh muskolu-skelettrali, trassis fil-muskoli, mijalġija, spażmi tal-muskoli, kontrazzjonijiet tal-muskoli, skonfort muskolu-skelettrali

^o Jinkludu astenija, għeja

^p Jinkludu edema ta' teqbet l-ghajn, edema tal-wiċċ, edema lokalizzata, edema periferali, edema periorbitali, nefha fil-wiċċ, edema ġeneralizzata, nefha periferali

[†] Il-frekwenzi għal termini ADR assoċjati mal-kimika u mal-bidliet ematoloġiċi tal-laboratorju kienu ddeterminati abbażi tal-frekwenza tal-bidliet anormali tal-laboratorju mil-linja bażi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi pulmonari

F'ALTA, 6.4% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi pulmonari ta' kull grad, inkluż ILD/ pulmonite, pnemonja, dispnea, aktar kmieni fit-ttrattament (fi żmien 9 ijiem, bidu medjan: jumejn); 2.7% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi pulmonari ta' Grad 3-4 u pazjent wieħed kellu pnemonja fatali (0.5%). Wara r-reazzjonijiet avversi pulmonari ta' Grad 1-2, it-ttrattament b'Alunbrig kien jew interrott u reġa' beda jew id-doża giet imnaqqa. Reazzjonijiet avversi pulmonari bikrin seħħew ukoll fi studju dwar l-eskalazzjoni tad-doża fuq pazjenti (N = 137) (Studju 101) inkluż tliet każijiet fatali (ipossija, sindrome ta' problemi akuti respiratorji u pnemonja).

Barra minn hekk, 2.3% tal-pazjenti fl-ALTA kellhom pulmonite aktar tard fit-ttrattament, b'żewġ pazjenti jkollhom pulmonite ta' Grad 3 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Anzjani

F'ALTA, 13.5% tal-pazjenti li kellhom ≥ 65 sena esperjenzaw reazzjoni avversa pulmonari bikrija meta mqabbla ma' 4.2% tal-pazjenti li kellhom < 65 sena.

Pressjoni għolja

F'ALTA, il-pessjoni għolja kienet irrappurtata fi 28% tal-pazjenti ttrattati b'Alunbrig fuq il-kors ta' 180 mg b' 10% ikollhom pressjoni għolja ta' Grad 3. It-tnaqqis tad-doża għall-pessjoni għolja seħħ f'0.9% fuq il-kors ta' 180 mg. Il-pessjoni sistolika u diastolika tad-demmm medja, fil-pazjenti kollha, żdiedet biż-żmien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Bradikardija

F'ALTA, il-bradikardija kienet irrappurtata f'4.5% tal-pazjenti ttrattati b'Alunbrig fuq il-kors ta' 180 mg.

Rati tat-taħbit tal-qalb ta' inqas minn 50 taħbita kull minuta (bpm, *beats per minute*) kienu rrappurtati fi 8.2% tal-pazjenti fuq il-kors ta' 180 mg. (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Disturbi tal-vista

F'ALTA, ir-reazzjonijiet avversi tad-disturbi fil-vista kienu rrappurtati fi 18% tal-pazjenti ttrattati b'Alunbrig fuq il-kors ta' 180 mg. Minn dawn, tliet reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 (2.7%) inkluz edeme makulari u katarretti kienu rrappurtati.

It-tnaqqis tad-doża għal disturbi tal-vista seħħ f'żewġ pazjenti (1.8%) fuq il-kors ta' 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Newropatija periferali

F'ALTA, ir-reazzjonijiet avversi tan-newropatija periferali kienu rrappurtati fi 27.3% tal-pazjenti ttrattati fuq il-kors ta' 180 mg. Tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom fejqan tar-reazzjonijiet avversi kollha tan-newropatija periferali. It-tul medju tar-reazzjonijiet avversi tan-newropatija periferali kien ta' 4.5 xhur, b'tul massimu ta' 28.7 xhur.

Elevazzjoni tal-fosfokinazi tal-kreatina (CPK, creatine phosphokinase)

F'ALTA, l-elevazzjonijiet ta' CPK kienu rrappurtati f'50% tal-pazjenti ttrattati b'Alunbrig fuq il-kors ta' 180 mg. L-incidenta ta' elevazzjonijiet ta' Grad 3-4 ta' CPK kienu 13.6%. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-elevazzjonijiet ta' CPK kien ta' 27 jum.

It-tnaqqis tad-doża għall-elevazzjoni ta' CPK seħħ f'6.4% tal-pazjenti fuq il-kors ta' 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Elevazzjonijiet ta' enzimi pankreatiċi

F'ALTA, l-elevazzjonijiet fil-livelli ta' amilażi u lipaži kienu rrappurtati f'43% u 50% tal-pazjenti ttrattati b'Alunbrig, rispettivament fuq il-kors ta' 180 mg. Għall-elevazzjonijiet għal Grad 3 u 4, l-incidenti għall-amilażi u l-lipaži kienu ta' 8.2% u 10%, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' elevazzjonijiet fil-livelli ta' amilażi u lipaži kien ta' 17-il jum u 29 jum, rispettivament.

It-tnaqqis tad-doża għall-elevazzjoni fil-livelli ta' lipaži u amilażi seħħ f'1.8% u 0.9% tal-pazjenti, rispettivament fuq il-kors ta' 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Elevazzjoni ta' enzimi tal-fwied

F'ALTA, l-elevazzjonijiet fl-ALT u AST kienu rrappurtati f'46% u 65% tal-pazjenti ttrattati b'Alunbrig, rispettivament fuq il-kors ta' 180 mg. Għall-elevazzjonijiet għal Grad 3 u 4, l-incidenti għall-ALT u AST kienu ta' 5.5% u 3.6%, rispettivament.

L-ebda pazjenti ma kellhom tnaqqis fid-doża minhabba elevazzjoni ta' ALT jew AST.

Iperglicemija

F'ALTA, 69% tal-pazjenti kellhom iperglicemija. Iperglicemija Grad 3 seħħet f'7.3% tal-pazjenti.

L-ebda pazjenti ma kellhom tnaqqis fid-doża minhabba l-iperglicemija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Alunbrig. F'każ ta' doża eċċessiva, wieħed għandu jimmonitorja l-pazjent għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8) u jipprovdi kura xierqa ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri ta' proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE43

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Brigatinib huwa inibitur ta' tyrosine kinase li jimmira ALK, cros oncogene 1 (ROS1), u r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir 1 li jixbah lill-insulina (IGF1R, insulinlike *growth factor 1 receptor*). Brigatinib inibixxa l-awtofosforilazzjoni ta' ALK u l-fosforilazzjoni medjata minn ALK tal-proteina downstream signalling STAT3 fl- analizi in vitro u *in vivo*.

Brigatinib inibixxa l-proliferazzjoni *in vitro* tal-linji ta' ċelloli li jesprimu l-proteini tal-fuzjoni EML4-ALK u NPM-ALK, u wera inibizzjoni dipendenti fuq id-doża ta' tkabbir xenograft ta' NSCLC pożittiv għal EML4-ALK fil-grieden. Brigatinib inibixxa l-vijabilità *in vitro* u *in vivo* ta' ċelloli li jesprimu forum mutanti ta' EML4-ALK assoċjati mar-reżistenza għal inibituri ta' ALK, inkluż G1202R u L1196M.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Fi Studju 101, il-potenzjal għat-titwil fl-intervall tal-QT ta' Alunbrig kien evalwat f'123 pazjent b'tumuri malinni avvanzati wara doži ta' 30 mg sa 240 mg ta' brigatinib darba kuljum. Il-bidla medja massima tal-QTcF (QT ikkoreġut bil-metodu Fridericia) mil-linja bażi kienet anqas minn 10 msek. Analizi tal-esponentQT ma kienet tissuggerixxi l-ebda titwil fl-intervall tal-QTc dipendenti fuq il-konċentrazzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

ALTA

Is-sigurtà u effikaċja kienu evalwati fi prova fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali (1:1), openlabel, multicentrika (ALTA) fuq 222 pazjent adult b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku pożittiv għal ALK li kienu għamlu progress bi crizotinib. Il-kriterji ta' eliġibbiltà kienu jippermettu r-registrazzjoni ta' pazjenti b'arrangament mill-gdid ta' ALK iddokumentat ibbażat fuq test ivverifikat, Stat tal-Prestazzjoni ECOG ta' 0-2, u kimoterapija minn qabel. Barra minn hekk, pazjenti b'metastasi tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) kienu inklużi, sakemm kienu stabbli newroloġikament u ma jkunux jeħtieġu žieda fid-doża ta' kortikosteroidi. Pazjenti bi storja medika ta' marda pulmonari interstizjali jew pulmonite marbuta mal-mediċina kienu esklużi.

Il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Alunbrig f'doża ta' 90 mg darba kuljum t (kors ta' 90 mg, n=112) jew ta' 180 mg darba kuljum b'7 ijiem jieħdu 90 mg darba kuljum (kors ta' 180 mg, n=110). It-tul medjan tal-*follow-up* kien ta' 22.9 xhur. Il-każwalizzazzjoni kienet stratifikata skont il-metastasi tal-moħħ (preżenti, assenti) u l-aħjar rispons preċedenti għal terapija bi crizotinib (rispons sħiħ jew parzjali, kwalunkwe rispons ieħor/mhux magħruf).

Il-kejl maġġuri tar-riżultati kien rispons tar-rata oġġettiv ikkonfermat (ORR, *objective response rate*) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1) kif evalwat mill-investigatur. Il-kejl tar-riżultat addizzjonali kien jinkludi ORR ikkonfermat kif evalwat minn Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC, *Independent Review Committee*); hin għar-rispons; sopravivenza bla progressjoni (PFS, *progression free survival*), tul tar-rispons (DOR, *duration of response*), sopravivenza globali; u ORR intrakranjali u DOR intrakranjali kif evalwat minn IRC.

Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-mard f'ALTA kienu età medjana ta' 54 sena (firxa ta' 18 sa 82; 23% 65 u akbar), 67% Bojod u 31% Azjatiċi, 57% nisa, 36% ECOG PS 0 u 57% ECOG PS 1, 7% ECOG PS2, 60% qatt ma kienu jpejpu, 35% kienu jpejpu qabel, 5% ipejpu bħalissa, 98% Stadju IV, 97% adenokarcinoma, u 74% kimoterapija minn qabel. L-iktar siti komuni ta' metastasi ekstratoraciċi kienu jinkludu 69% moħħ (minn liema 62% kienu rċivew radjazzjoni minn qabel fuq il-moħħ), 39% għadam, u 26% fwied.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn analiżi ta' ALTA huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4 u l-kurva ta' KaplanMeier (KM) għal PFS evalwat minn investigatur hija murija f'Figura 1.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'ALTA (popolazzjoni ITT)

Parametru ta' effikaċja	Evalwazzjoni tal-investigatur		Evalwazzjoni tal-IRC	
	kors ta' 90 mg* N = 112	kors ta' 180 mg† N = 110	kors ta' 90 mg* N = 112	kors ta' 180 mg† N = 110
Rata ta' rispons oġġettiv				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Żmien għar-rispons				
Medjan (xhur)	1.8	1.9	1.8	1.9
Tul tar-Rispons				
Medjan (xhur)	12.0	13.8	16.4	15.7
95% CI	(9.2, 17.7)	(10.2, 19.3)	(7.4, 24.9)	(12.8, 21.8)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni				
Medjan (xhur)	9.2	15.6	9.2	16.7
95% CI	(7.4, 11.1)	(11.1, 21)	(7.4, 12.8)	(11.6, 21.4)
Sopravivenza totali				
Medjan (xhur)	29.5	34.1	MA	MA
95% CI	(18.2, NE)	(27.7, NE)	MA	MA
Probabbiltà ta' sopravivenza ta' 12-il xahar (%)	70.3%	80.1%	MA	MA

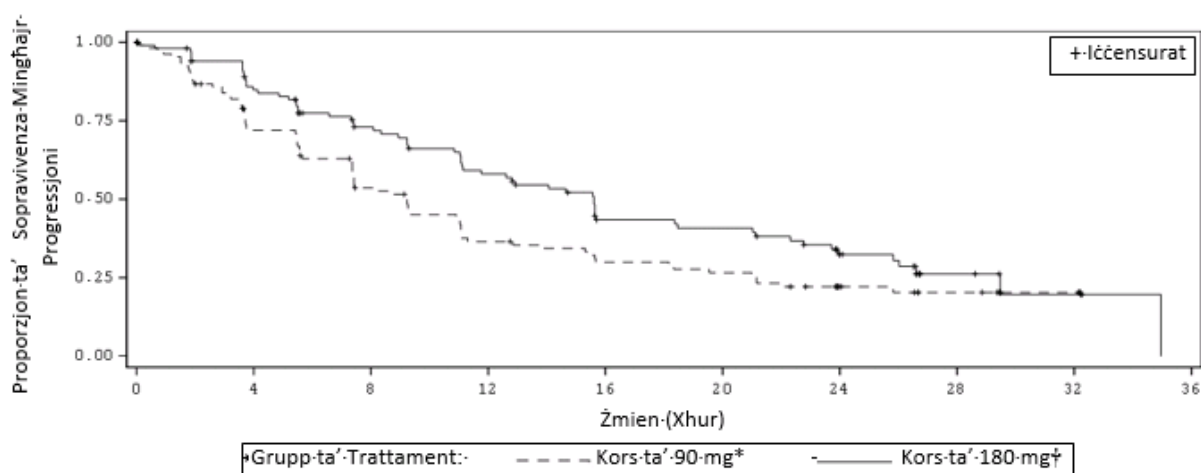
CI = Intervall ta' Kunfidenza; NE = Mhux Estimabbli; NA = Mhux Applikabbli

*kors ta' 90 mg darba kuljum

†180 mg darba kuljum b'7 ijiem jieħdu 90 mg darba kuljum

‡Intervall ta' Kunfidenza għal ORR evalwat mill-investigatur huwa 97.5% u għal ORR evalwat minn IRC huwa 95%.

Figura 1: Sopravivenza Sistemika Minghajr Progressjoni Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni ITT skont il-Fergha tat-Trattament (ALTA)



Taqsiriet: ITT = Intenzjoni li jkunu ttrattati

Nota: Sopravivenza Ħielsa mill-Progressjoni kienet definita bħala l-ħin mill-bidu tat-trattament sad-data li fiha tkun evidenti għall-ewwel darba l-progressjoni tal-marda jew sal-mewt, skont liem tiġi l-ewwel.

*kors ta' 90 mg darba kuljum

†180 mg darba kuljum b'7 ijiem jiehdu 90 mg darba kuljum

Evalwazzjonijiet minn IRC ta' ORR intrakranjali u t-tul ta' rispons intrakranjali f'pazjenti minn ALTA b'metastasi tal-moħħ li jistgħu jitkejlu (≥ 10 mm fl-itwal dijametru) fil-linja bażi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5.

Tabella 5: Effikaċja intrakranjali f'pazjenti b'metastasi tal-moħħ li jistgħu jitkejlu fil-linja bażi f'ALTA.

Parametru tal-effikaċja evalwat minn IRC	Pazjenti b'metastasi tal-moħħ li jistgħu jitkejlu fil-linja bażi	
	kors ta' 90 mg* (N=26)	kors ta' 180 mg† N = 18
Rata ta' Rispons Ogġettiv Intrakranjali		
(%)	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
Rata ta' Kontroll tal-Mard Intrakranjali		
(%)	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
Tul ta' rispons intrakranjali‡		
Medjan (xhur)	9.4	16.6
95% CI	(3.7, 24.9)	(3.7, NE)

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli

*kors ta' 90 mg darba kuljum

†180 mg darba kuljum b'7 ijiem jiehdu 90 mg darba kuljum

‡Avvenimenti jinkludu progressjoni ta' mard intrakranjali (leżjonijiet godda, tkabbir fid-dijametru tal-leżjoni intrakranjali fil-mira ta' $\geq 20\%$ mil-livell minimu, jew progressjoni definittiva ta' leżjonijiet intrakranjali mhux fil-mira) jew mewt.

F'pazjenti bi kwalunkwe metastasi tal-moħħ fil-linja bażi, ir-rata ta' kontroll tal-mard intrakranjali kienet ta' 77.8% (95% CI 67.2-86.3) fil-fergħa ta' 90 mg (N = 81) u 85.1% (95% CI 75-92.3) fil-fergħa ta' 180 mg (N=74).

Studju 101

Fi studju separat biex tinstab id-doża, 25 pazjent b'NSCLC pożittiv għal ALK li kienu għamli progress fuq crizotinib ingħataw Alunbrig b'doża ta' 180 mg darba kuljum b'7 ijiem jiehdu kors ta' 90 mg darba kuljum Minn dawn, 19-il pazjent kellhom rispons oġġettiv ikkonfermat evalwat mill-investigatur (76%; 95% CI:) 55, 91) u l-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ibbażat fuq l-istima KM fost 19-il pazjent li kellhom rispons kien ta' 26.1 xhur (95% CI: 7.9, 26.1). Il-PFS medjana ibbażata fuq l-istima KM kienet ta' 16.3-il xhar (95% CI: 9.2, NE) u l-probabbiltà ta' sopravivenza globali ta' 12-il xhar kienet ta' 84.0% (95% CI: 62.8, 93.7).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Alunbrig f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-pulmun (karċinoma taċ-ċelloli żgħar u mhux żgħar) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Fi Studju 101, wara l-għoti ta' doża waħda orali ta' brigatinib (30-240 mg) fil-pazjenti, il-medja tal-hin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kienet ta' 1-4-il siegħa wara d-doża. Wara doża waħda u fi stat fiss, l-esponiment sistemiku kien proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 60-240 mg darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni moderata b'dożaġġ ripetut (medja ġeometrika tal-proporzjon tal-akkumulazzjoni: 1.9 to 2.4). Il-medja ġeometrika ta' C_{max} fi stat fiss ta' brigatinib bid-doži ta' 90 mg u 180 mg darba kuljum kienet ta' 552 u 1452 ng/mL, rispettivament, u l-AUC₀ korrispondenti, kienet 8165 u 20276 h·ng/mL, rispettivament. Brigatinib huwa substrat tal-proteini trasportaturi Pgp u BCRP.

F'individwi b'saħħithom, meta mqabbla ma' sawma matul il-lejl, ikla b'hafna xaham niżżlet C_{max} bi 13% mingħajr ebda effett fuq l-AUC. Brigatinib jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Brigatinib kien marbut b'mod moderat (91%) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u t-twaħħil ma kienx dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni tad-demem għall-plażma hija 0.69. F'pazjenti li jingħataw brigatinib f'doża ta' 180 mg darba kuljum, il-medja ġeometrika tal-volum apparenti tad-distribuzzjoni (V_z/F) ta' brigatinib fi stat fiss kienet ta' 153 L, li tindika distribuzzjoni moderata fis-tessuti.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li brigatinib huwa metabolizzat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4, u fi grad anqas minn CYP3A5.

Wara l-għoti orali ta' doża waħda ta' 180 mg ta' [¹⁴C]brigatinib lil individwi b'saħħithom, Ndemethylation u l-konjugazzjoni taċ-ċisteina kienu ż-żewġ passagġi metabolici maġġuri għat-tneħħija. Fl-awrina u fl-ippurgar flimkien, 48%, 27% u 9.1% tad-doża radjuattiva tneħħew bħala brigatinib mhux mibdul, Ndesmethyl brigatinib (AP26123), u bħala brigatinib ikkonjugat biċ-ċisteina, rispettivament. Brigatinib mhux mibdul kien il-komponent radjuattiv maġġuri li jiċċirkola (92%) flimkien ma' AP26123 (3.5%), il-metabolit primarju osservat ukoll *in vitro*. Fil-pazjenti, fi stat fiss, l-AUC tal-plażma ta' AP26123 kienet < 10% tal-esponiment ta' brigatinib. Fl-assaġġi tal-kinase u ċellulari *in vitro*, il-metabolit AP26123, inibixxa ALK b'saħħa madwar 3 darbiet anqas minn brigatinib.

Eliminazzjoni

F'pazjenti li jingħataw brigatinib f'doża ta' 180 mg darba kuljum, il-medja geometrika tat-tneħħija orali apparenti (CL/F) ta' brigatinib fi stat fiss kienet ta' 13 L/siegħa u il-medjan tal-half-life tal-eliminazzjoni fil-plażma kienet ta' 24 siegħa.

Ir-rotta ewlenija ta' tneħħija għal brigatinib hija fl-ippurgar. F'sitt individwi rġiel b'saħħithom li ngħataw doża orali waħda ta' 180 mg ta' [¹⁴C]brigatinib, 65% tad-doża mgħotija kienet irkuprata fl-ippurgar u 25% tad-doża mgħotija kienet irkuprata fl-awrina. Brigatinib mhux mibdul kien jirrappreżenta 41% u 86% tar-radjuattività totali fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament, bil-bqija jkunu metaboliti.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' brigatinib kienet ikkaratterizzata f'individwi b'saħħithom b'funzjoni epatika normali (N=9), u f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child Pugh klassi A, N=6), indeboliment epatiku moderat (Child Pugh klassi B, N=6), jew indeboliment epatiku sever (Child Pugh klassi Ċ, N = 6). Il-farmakokinetika ta' brigatinib kienet simili bejn individwi b'saħħithom b'funzjoni epatika normali u pazjent b'indeboliment epatiku ħafif (Child Pugh klassi A) jew moderat (Child Pugh klassi B). AUC_{0-INF} mhux marbuta kienet 37% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh klassi Ċ) kif imqabbel ma' individwi b'saħħithom b'funzjoni epatika normali (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' brigatinib hija simili f'pazjenti f'funzjoni renali normali u f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat (eGFR ≥ 30 mL/min) abbażi tar-riżultati minn analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni. Fi studju farmakokinetiku, AUC_{0-INF} mhux marbuta kienet 94% oghla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR < 30 mL/min, N = 6) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (eGFR ≥ 90 mL/min, N=8) (ara sezzjoni 4.2).

Razza u sess tal-persuna

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li r-razza u s-sess tal-persuna ma kellhom ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' brigatinib.

Età, piż tal-ġisem, u konċentrazzjonijiet tal-albumina

L-analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li l-piż tal-ġisem, l-età u l-konċentrazzjoni tal-albumina ma kellhom ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' brigatinib.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji dwar sigurtà farmakoloġika bi brigatinib identifikaw potenzjal għal effetti pulmonari (rata respiratorja mibdula; 1-2-il darba aktar is-C_{max} tal-bniedem), effetti kardjovaskulari (rata tat-taħbit tal-qalb u pressjoni tad-demmm mibdula; 0.5 darbiet aktar is-C_{max} tal-bniedem), u effetti fuq il-kliewi (funzjoni renali mnaqqsa; 1-2.5 drabi aktar is-C_{max} tal-bniedem), iżda ma ndikaw ebda potenzjal għat-titwil tal-QT jew effetti newrofunzjonali.

Reazzjonijiet avversi li deħru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniċi u li jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku, kienu kif spjegat: sistema gastrointestinali, mudullun, għajnejn, testikoli, fwied, kliewi, għadam u qalb. Dawn l-effetti kienu ġeneralment riversibbli matul il-perjodu ta' rkupru mingħajr dożaġġ; madankollu, l-effetti fl-għajnejn u t-testikoli kienu eċċezzjonijiet notevoli minħabba n-nuqqas ta' rkupru.

Fi studji dwar it-tossicità b'doża ripetuta, kienu osservati bidliet fil-pulmun (makrofaġi alveolari li jagħmlu r-ragħwa) fix-xadini b'≥ 0.2 darbiet l-AUC tal-bniedem, madankollu, dawn kienu minimali u simili għal dawk irrappurtati bħala sejbiet fl-isfond f'xadini iġenwi, u ma kien hemm ebda evidenza klinika ta' problemi respiratorji f'dawn ix-xadini.

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità b'brigatinib.

Brigatinib ma kienx mutageniku *in vitro* fil-mutazzjoni invertita batterjali (Ames) jew fl-assaġġi ta' aberazzjonijiet kromosomali f'sistemi ta' ċelluli mammiferi, iżda kemmxejn żied in-numru ta' mikronuklei f'test tal-mikronukleu fuq il-mudullun tal-far. Il-mekkanizmu ta' induzzjoni tal-mikronukleu kien segregazzjoni anormali tal-kromożomi (anewġeniċità) u mhux effett klastoġeniku fuq il-kromożomi. Dan l-effett kien osservat f'madwar hames darbiet aktar l-esponiment ta-bniedem bid-doża darba kuljum ta' 180 mg.

Brigatinib jista' jaffettwa hazin il-fertilità fl-irġiel. Tossicità testikulari kienet osservata fi studji b'doża ripetuta fuq l-annimali. Fil-firien, is-sejbiet kienu jinkludu piż aktar baxx tat-testikoli, vexxikuli seminali u glandola tal-prostata, u deġenerazzjoni tubulari testikulari; dawn l-effetti ma kinux riversibbli matul il-perjodu ta' rkupru. Fix-xadini, is-sejbiet kienu jinkludu daqs iżgħar tat-testikoli flimkien ma' evidenza mikroskopika ta' ipospermatogenezi; dawn l-effetti kienu riverżibbli matul il-perjodu ta' rkupru. B'mod globali, dawn l-effetti fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel fil-firien u x-xadini seħħew f'esponimenti ≥ 0.2 darbiet aktar l-AUC osservata f'pazjenti bid-doża darba kuljum ta' 180 mg. Ma kienu osservati ebda effetti avversi apparenti fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fi studji dwar tossikoloġija ġenerali fil-firien u x-xadini.

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijufetali fejn il-firien tqal ingħataw dozi kuljum ta' brigatinib matul organoġenesi, anomaliji skeletriċi relatati mad-doża kienu osservati f'dozi baxxi sa madwar 0.7 dabiet aktar l-esponiment tal-bniedem bl-AUC bid-doża darba kuljum ta' 180 mg. Is-sejbiet kienu jinkludu embrijoletalità, tkabbir imnaqqas tal-fetu, u varjazzjonijiet skeletriċi

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate (tip A)

Silica colloidal hydrophobic

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Talc

Macrogol

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita

3 snin

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita

Sentejn

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tondi b'ħalq wiesgħa tal-Polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'żewġ għotjien tal-polypropylene bil-kamini li ma jistgħux jinfethu mit-tfal mgħammra b'għeluq tat-tip foil b'siġill għall-induzzjoni, li fihom 60 jew 120 pillola miksija b'rita, flimkien ma' canister tal-HDPE li fih dessikant molekulari sieve.

Folja ċara tat-thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b'kisja bil-fojl li tissiġġilha ruhha bis-sħana laminata bil-karta f'kartuna, li fiha 28, 56 jew 112 pillola miksija b'rita.

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tondi b'ħalq wiesgħa tal-Polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'żewġ għotjien tal-polypropylene bil-kamini li ma jistgħux jinfethu mit-tfal mgħammra b'għeluq tat-tip foil b'siġill għall-induzzjoni, li fihom 7 jew 30 pillola miksija b'rita, flimkien ma' canister tal-HDPE li fih dessikant molekulari sieve.

Folja ċara tat-thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b'kisja bil-fojl li tissiġġilha ruhha bis-sħana laminata bil-karta f'kartuna, li fiha 7 jew 28 pillola miksija b'rita.

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tondi b'ħalq wiesgħa tal-Polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'żewġ għotjien tal-polypropylene bil-kamini li ma jistgħux jinfethu mit-tfal mgħammra b'għeluq tat-tip foil b'siġill għall-induzzjoni, li fihom 30 pillola miksija b'rita, flimkien ma' canister tal-HDPE li fih dessikant molekulari sieve.

Folja ċara tat-thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b'kisja bil-fojl li tissiġġilha ruhha bis-sħana laminata bil-karta f'kartuna, li fiha 28 pillola miksija b'rita.

Pakkett tal-bidu tal-kura Alunbrig 90 mg u 180 mg pilloli miksija b'rita

Kull pakkett jikkonsiti minn kartuna ta' barra b'żewġ kartuni ġewwa li fihom:

- Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
1 folja ċara tat-thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b'kisja bil-fojl li tissiġġilha ruhha bis-sħana laminata bil-karta f'kartuna, li fiha 7 pillola miksija b'rita.
- Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
3 folja ċara tat-thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b'kisja bil-fojl li tissiġġilha ruhha bis-sħana laminata bil-karta f'kartuna, li fiha 21 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iżommu l-canister għad-dessikanti fil-fliexkun u ma jbilgħuhx.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1264/001	60 pillola fi flixkun
EU/1/18/1264/002	120 pillola fi flixkun
EU/1/18/1264/011	28 pillola f'kartuna
EU/1/18/1264/003	56 pillola f'kartuna
EU/1/18/1264/004	112 pillola f'kartuna

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1264/005	7 pilloli fi flixkun
EU/1/18/1264/006	30 pillola fi flixkun
EU/1/18/1264/007	7 pillola f'kartuna
EU/1/18/1264/008	28 pillola f'kartuna

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1264/009	30 pillola fi flixkun
EU/1/18/1264/010	28 pillola f'kartuna

Alunbrig pakkett tal-bidu tal-kura

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg pillola f'kartuna
------------------	---

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Novembru 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L- UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Takeda Austria GmbH
St. Peter Strasse 25
4020 Linz
L-Awstrija

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Alunbrig f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Alunbrig jitpoġġa fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom li huma mistennija li jagħtu riċetta għal, u li jużaw Alunbrig, ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

Kard ta' allert tal-pazjent

- **Il-kard ta' allert tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
 - Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, li jinkludu f'kundizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juża Alunbrig
 - Li t-ttrattament b'Alunbrig jista' jżid ir-riskju ta' bidu bikri ta' avvenimenti pulmonari (li jinkludu mard interstizjali tal-pulmun u pnemonite)
 - Sinjali jew sintomi tat-thassib dwar is-sigurtà u meta wiehed għandu jfittex attenzjoni mingħand professjonist tal-kura tas-saħħa (health care professional, HCP)
 - Dettalji tal-kuntatt tal-persuna li qed tagħti r-riċetta għal Alunbrig
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex l-effikaċja u s-sigurtà ta' brigatinib jiġu kkaratterizzati b'mod addizzjonali fit-ttrattament ta' pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ALK, l-MAH għandu jissottometti r-rapport tal-istudju kliniku li ġej tal-istudju ta' fażi III AP26113-13-301 li jqabbel brigatinib kontra crizotinib f'pazjenti b'ALK+ NSCLC avanzata li fil-passat ma rċievew terapija diretta lejn ALK.	31 Diċ 2020

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA U FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
60 pilloli miksija b'rita
120 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kartuna ta' barra:
Tiblax il-canister tad-dessikant li jkun hemm fil-flixxkun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Alunbrig 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Kartuna ta' Barra:
PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
28 pilloli miksija b'rita
56 pilloli miksija b'rita
112 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alunbrig 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA U FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
7 pilloli miksija b'rita
30 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kartuna ta' barra:
Tiblix il-canister tad-dessikant li jkun hemm fil-flixkun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1264/005 7 pilloli
EU/1/18/1264/006 30 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Kartuna ta' Barra
PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
7 pilloli miksija b'rita
28 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1264/007 7 pilloli
EU/1/18/1264/008 28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA (LI JINKLUDI L-KAXXA BLU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull 90 mg pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.
Kull 180 mg pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
Pakkett tal-bidu tal-kura
Kull pakkett fih żewġ kartuni f'kartuna ta' barra.
7 pilloli miksija b'rita ta' Alunbrig 90 mg
21 pilloli miksija b'rita ta' Alunbrig 180 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Ħu pillola waħda biss kuljum

Alunbrig 90 mg darba kuljum għall-ewwel 7 ijiem, imbagħad 180 mg darba kuljum.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA GHAL PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA -7 PILLOLI, 90 MG - KURA TA' 7 IJEM (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
Pakkett tal-bidu tal-kura
Kull pakkett fih 7 pilloli miksija b'rita ta' Alunbrig 90 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Ħu pillola waħda biss kuljum.

Alunbrig 90 mg
brigatinib
Jum 1 sa Jum 7
7 pilloli ta' Alunbrig 90 mg

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alunbrig 90 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA - PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA – 90 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA GHAL PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA -21 PILLOLI, 180 MG - KURA TA' 21 IJIEM (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
Pakkett tal-bidu tal-kura
Kull pakkett li fih 21 pillola miksija b'rita ta' Alunbrig 180 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Ħu pillola waħda biss kuljum.

Alunbrig 180 mg
brigatinib
Jum 8 sa Jum 28
21 pillola ta' Alunbrig 180 mg

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alunbrig 180 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA - PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA – 180 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA U FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
30 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Kartuna ta' barra:
Tiblax il-canister tad-dessikant li jkun hemm fil-flixkun.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1264/009 30 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' Barra:
Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Kartuna ta' Barra
PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita
28 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1264/010 28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita
Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
brigatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Alunbrig u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Alunbrig
3. Kif għandek tiehu Alunbrig
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Alunbrig
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Alunbrig u għalxiex jintuża

Alunbrig fih is-sustanza attiva brigatinib, tip ta' mediċina kontra l-kanċer li tissejjaħ inibitur tal-kinase. Alunbrig jintuża biex jitratta adulti bi stadju avanzat ta' **kanċer tal-pulmun** li jissejjaħ kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar. Jingħata lil pazjenti li għandhom il-kanċer tal-pulmun tagħhom relatat ma' forma ta' ġene mhux normali li tissejjaħ kinase limfoma anaplastika (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*).

Kif jaħdem Alunbrig

Il-ġene mhux normali tipproduċi proteina magħrufa bħala kinase li tistimula l-iżvilupp taċ-ċelluli tal-kanċer. Alunbrig jimblokka l-azzjoni ta' din il-proteina anormali u b'hekk inaqqas ir-rata tat-tkabbir u l-firxa tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Alunbrig

Tihux Alunbrig:

- jekk inti **allergiku** għal brigatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel ma tiehu Alunbrig jew matul it-trattament jekk ikollok:

- **problemi fil-pulmun jew biex tiehu n-nifs**
Problemi fil-pulmun, xi wħud severi, huma aktar frekwenti fl-ewwel 7 ijiem tat-trattament. Is-sintomi jistgħu jkunu simili għas-sintomi mill-kanċer tal-pulmun. Għid lit-tabib tieghek dwar kwalunkwe sintomi godda jew li jaggravaw, inkluż skonfort biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, ugiġh fis-sider, sogħla u deni.
- **pressjoni tad-demmm għolja**
- **rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod (bradikardija)**
- **disturbi fil-vista** Informa lit-tabib tieghek dwar kwalunkwe disturb fil-vista li jseħħ matul it-trattament, bħal tara leħħiet ta' dawl, vista mċajpra jew tħoss id-dawl iweggagħlek għajnejk.
- **problemi fil-muskoli**
Irrapporta kwalunkwe wgiġh, sensitività jew debulizza fil-muskoli li ma jkunx hemm spjegazzjoni għalihom lit-tabib tieghek.
- **problemi fil-frixa**
- **problemi tal-fwied**
- **livell għoli ta' zokkor fid-demmm**

Għid lit-tabib tieghek jekk għandek problemi fil-kliewi jew jekk qieghed fuq id-dijalizi.

It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn li jaġġusta t-trattament tieghek jew iwaqqaf Alunbrig b'mod temporanju jew għal dejjem, jekk xi wħud minn dawn jaffettwawk. Ara wkoll il-bidu ta' sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Alunbrig ma ġiex studjat fit-tfal jew fl-adolexxenti. It-trattament b'Alunbrig mhux rakkomandat f'persuni taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Alunbrig

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jaffettaw jew ikunu affettwati minn Alunbrig:

- **ketoconazole, itraconazole, voriconazole:** mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet fungali
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** mediċini għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali
- **mibefradil:** mediċina għall-kura ta' ritmu tat-taħbit tal-qalb irregolari u pressjoni tad-demmm għolja
- **nefazodone:** mediċina għall-kura tad-dipressjoni
- **St. John's wort:** prodott li ġej mill-ħxejjex għall-kura tad-dipressjoni.
- **carbamazepine:** mediċina għall-kura tal-epilessija, episodji ewforiċi/dipressivi u ċertu kundizzjonijiet ta' ugiġh
- **phenobarbital, phenytoin:** mediċini għall-kura tal-epilessija
- **rifabutin, rifampicin:** mediċini għall-kura tat-tuberkulozi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- **digoxin:** mediċini għall-kura ta' problemi tal-qalb
- **dabigatran:** mediċina li tinibixxi l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm
- **colchicine:** mediċina għall-kura ta' attackki tal-gotta
- **pravastatin, rosuvastatin:** mediċini li jbaxxu livelli elevati tal-kolesterol
- **methotrexate:** mediċina għall-kura ta' infjammazzjoni severa fil-ġogi, kanċer, u l-marda tal-ġilda tal-psorijasi.
- **sulfasalazine:** mediċina għall-kura ta' infjammazzjoni severa tal-musrana jew fil-ġogi rewmatiċi
- **efavirenz, etravirine:** mediċini għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV

- **modafinil:** mediċina għall-kura ta' narkolessija
- **bosentan:** mediċina għall-kura ta' pressjoni għolja pulmonari
- **nafcillin:** mediċina għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali.
- **alfentanil, fentanyl:** mediċini għall-kura ta' uġiġħ
- **quinidine:** mediċina għall-kura ta' ritmu irregolari tal-qalb.
- **cyclosporine, sirolimus, tacrolimus:** mediċini biex irazznu s-sistema immunitarja

Alunbrig ma' ikel u xorb

Evita kull prodott bil-grejpfrut matul it-trattament għax jistgħu jibdlu l-ammont ta' brigatinib fil-gisem tiegħek.

Tqala

Alunbrig **mhuwiex rakkomandat** waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju jiżboq ir-riskju għat-tarbija. Jekk inti tqila jew taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellew lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti r-riskji li jeżistu jekk tiegħu Alunbrig matul it-tqala.

Nisa ta' età fejn jista' jkollhom it-tfal ittrattati b'Alunbrig għandhom jevitaw li jinqabdu tqal. Kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva għandha tintuża matul it-trattament u għal 4 xhur wara li twaqqaf Alunbrig. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni li jistgħu jkunu adegwati għalik.

Treddiġh

Treddax waqt it-trattament b'Alunbrig. Mhux magħruf jekk brigatinib jgħaddix mill-halib tas-sider u possibilmelent jagħmel ħsara lit-tarbija.

Fertilità

Irgiel li qed jirċievu trattament b'Alunbrig jingħataw parir biex ma jnisslux tfal matul it-trattament u biex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 3 xhur wara li jieqaf it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Alunbrig jista' jikkawża disturbi tal-vista, sturdament jew għeja. M'għandekx issuq jew thaddem magni matul it-trattament jekk isehħu dawn is-sinjali

Alunbrig fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiegħu Alunbrig

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija

Pillola waħda kuljum ta' 90 mg għall-ewwel 7 ijiem tat-trattament, imbagħad wara, pillola waħda kuljum ta' 180 mg.

Tbiddilx id-doża qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek skont il-bżonnijiet tiegħek u dan jista' jkun jehtieg użu ta' pillola ta' 30 mg biex tinkiseb id-doża għdida rakkomandata.

Pakkett tal-bidu tal-kura

Fil-bidu tal-kura b'Alunbrig it-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal pakkett tal-bidu tal-kura.

Kif jintuża

- Hu Alunbrig darba kuljum fl-istess hin kuljum.
- Ibla' l-pilloli sħaħ, ma' tazza ilma. Tfarrakx jew thollx il-pilloli.
- Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Jekk tirrametti wara li tieħu Alunbrig, tiħux aktar pilloli qabel id-doża skedata li jmiss.

Tiblax il-canister tad-dessikant li jkun hemm fil-flixxun.

Jekk tieħu Alunbrig aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk tkun ħadt aktar pilloli milli rakkomandat.

Jekk tinsa tieħu Alunbrig

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Hu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali.

Jekk tieqaf tieħu Alunbrig

Tiqafx tieħu Alunbrig qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- **pressjoni tad-demem għolja**
Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ ta' ras, sturdament, viżjoni mċajpra, uġiġħ fis-sider jew qtugh ta' nifs.
- **problemi tal-vista**
Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe disturbu fil-vista, bħal tara leħhiet ta' dawl, vista mċajpra jew thoss id-dawl iweġġaġhlek għajnejk. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Alunbrig u jirreferik għand oftalmologu.
- **żieda fil-livell ta' fosfokinazi tal-kreatina fid-demem fit-testijiet**– tista' tindika ħsara fil-muskolu, bħal dak tal-qalb, Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi uġiġħ, sensibilita' jew dgħjufija fil-muskoli mingħajr spjegazzjoni.
- **żieda fil-livell ta' amilazi jew lipazi fid-demem fit-testijiet**- tista' tindika infjammazzjoni tal-frixa
Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fin-naħa ta' fuq ta' zaqqek, inkluż uġiġħ f'zaqqek li jmur għall-agħar meta tiekol u jista' jinfirex għad-dahar, telf ta' piż tal-ġisem jew dardir,
- **żieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied fid-demem (aspartataminotransferazi, alanina aminotransferazi) fit-testijiet** tista' tindika ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fin-naħa tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek, tisfar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, jew awrina skura.

- **zieda fil-livell ta' zokkor**

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok ħafna għatx, ikollok bżonn tagħmel awrina aktar mis-soltu, ikollok ħafna ġuħ, thossok marid fl-istonku, dgħajjef jew għajjien, jew konfuż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- **infjammazzjoni tal-pulmun**

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok problemi godda fil-pulmun jew biex tieħu n-nifs jew problemi li jaggravaw, inkluż uġiġh fis-sider, sogħla, u deni, speċjalment fl-ewwel ġimgħa li tieħu Alunbrig, għax jistgħu jkunu sinjali ta' problemi serji fil-pulmun.

- **rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod**

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh jew skonfort fis-sider, bidliet fir-rata tat-taħbit tal-qalb, sturdament, mejt jew ħass ħazin.

Ara s-sezzjoni 2, "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Effetti sekondarji oħra possibbli:

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- sintomi bħal meta jkollok riħ (infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm, imsejha newtrofili u limfoċiti, fit-testijiet tad-demmm
- zieda fil-ħin għall-formazzjoni ta' emboli fid-demmm li jintwerew bit-testijiet tal-ħin tat-tromboplastina parzjali attivata
- għadd baxx tal-plejtlits fit-testijiet tad-demmm li jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demmm u tbenġil
- zieda fil-livell ta' insulina fid-demmm
- livell aktar baxx fil-livell ta' fosforu fid-demmm
- nuqqas ta' aptit
- livell aktar baxx ta' potassju fid-demmm
- livell aktar baxx ta' manjeżju fid-demmm
- livell aktar baxx ta' sodium fid-demmm
- zieda fil-livell ta' kalċju fid-demmm
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġh ta' ras
- sintomi bħal sensazzjoni ta' tmewwit, tneimm jew tniggiz, dgħufija jew uġiġh fl-idejn jew is-saqajn (newropatija periferali).
- sturdament
- sogħla
- qtugħ ta' nifs
- dardir
- dijarea
- rimettar
- stitikezza
- uġiġh addominali (uġiġh ta' żaqq)
- ħalq xott
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xufftejn (stomatite)
- zieda fil-livell ta' fosfatazi alkalina tal-enzimi fid-demmm - tista' tindika funzjonament ħazin tal-organi jew korriment
- raxx
- ħakk tal-ġilda
- uġiġh tal-ġogi u tal-muskoli
- uġiġh muskolu-skeletrali fis-sider
- zieda fil-livell ta' krejatinina fid-demmm - tista' tindika funzjoni mnaqqsa tal-kliwi.

- gheja
- nefha fit-tessuti ikkawzata minn fluwidu żejded
- deni

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- indeboliment fil-memorja
- tibdil fis-sens tat-togħma
- rata tal-qalb mgħaġġla (takikardija)
- attività elettrika mhux normali tal-qalb (intervall tal-QT bl-elettrokardjogramma mtawwal)
- palpazzjonijiet
- indiġestjoni
- gass
- zieda fil-livell ta' lattatdeidrogenazi fid-demem - tista' tindika l-qerda tat-tessut
- zieda fil-livell ta' bilirubina fid-demem
- ġilda xotta
- sensitività għad-dawl tax-xemx
- uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-rigħlejn
- uġiġħ fil-muskoli u ebusija fil-ġogi
- uġiġħ
- uġiġħ fis-sider u skonfort
- telf ta' piż

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawza uġiġħ fl-istonku sever u persistenti, bi jew mingħajr dardir u rimettar (pankreatite)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Alunbrig

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixxkun jew tal-folja u tal-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Alunbrig

- Is-sustanza attiva hi brigatinib.
Kull pillola miksija b'rita ta' 30 mg fiha 30 mg brigatinib.
Kull pillola miksija b'rita ta' 90 mg fiha 90 mg brigatinib.
Kull pillola miksija b'rita ta' 180 mg fiha 180 mg brigatinib.

- L-eċċipjenti l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (tip A), silica colloidal hydrophobic, magnesium stearate, talc, macrogol, polyvinyl alcohol, u titanium dioxide.

Kif jidher Alunbrig u l-kontenut tal-pakkett

Alunbrig pilloli miksija b'rita huma bojod għal kważi bojod, ovali (90 mg u 180 mg) jew tondi (30 mg). Huma konvessi fin-naħa ta' fuq u fin-naħa t'isfel.

Alunbrig 30 mg:

- Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg brigatinib.
- Il-pilloli miksija b'rita għandhom dijametru ta' madwar 7 mm, huma mnaqqxa b'"U3" fuq naħa waħda, u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Alunbrig 90 mg:

- Kull pillola ta' 90 mg fiha 90 mg brigatinib.
- Il-pilloli miksija b'rita għandhom tul ta' madwar 15 mm, huma mnaqqxa b'"U7" fuq naħa waħda, u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Alunbrig 180 mg:

- Kull pillola ta' 180 mg fiha 180 mg brigatinib.
- Il-pilloli miksija b'rita għandhom tul ta' madwar 19 mm, huma mnaqqxa b'"U13" fuq naħa waħda, u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Alunbrig huwa disponibbli fi strixxi ta' fojl tal-plastik (folji) ippakkjati f'kartuna bi:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 jew 112 pillola miksija b'rita
- Alunbrig 90 mg: 7 jew 28 pillola miksija b'rita
- Alunbrig 180 mg: 28 pillola miksija b'rita

Alunbrig huwa disponibbli wkoll fi flixkien tal-plastik b'għotjien bil-kamin li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixkun fih canister wieħed għad-dessikanti u huwa ppakkjat f'kartuna bi:

- Alunbrig 30 mg: 60 jew 120 pillola miksija b'rita
- Alunbrig 90 mg: 7 jew 30 pillola miksija b'rita
- Alunbrig 180 mg: 30 pillola miksija b'rita

Alunbrig huwa disponibbli bħala pakkett tal-bidu tal-kura. Kull pakkett jikkonsiti minn kartuna ta' barra b'żewġ kartuni ġewwa li fihom:

- Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita
1 strixxa ta' fojl tal-plastik (folja), li fiha 7 pilloli miksija b'rita
- Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita
3 strixxi ta' fojl tal-plastik (folji), li fihom 21 pillola miksija b'rita

Żomm il-canister għad-dessikanti fil-flixkun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Id-Danimarka

Manifattur

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Strasse 25
4020 Linz
L-Awstrija

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infnorge@takeda.com

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

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

Italia

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

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.