

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane
Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 168 mg laktozy jednowodnej.

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 336 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane

Okrągła, biała lub biaława tabletki powlekana o średnicy około 7 mm z wytłoczonym napisem „U3” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane

Owalna, biała lub biaława tabletki powlekana o długości około 15 mm z wytłoczonym napisem „U7” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

Owalna, biała lub biaława tabletki powlekana o długości około 19 mm z wytłoczonym napisem „U13” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi.

Obecność ALK-dodatniego NDRP należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Do wyodrębnienia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w kierunku ALK (patrz punkt 5.1). Ocenę ALK-dodatniego NDRP należy przeprowadzić w laboratorium z potwierdzonym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę.

Jeśli leczenie produktem leczniczym Alunbrig zostanie przerwane na 14 dni lub dłużej z powodów innych niż działania niepożądane, leczenie należy wznowić w dawce 90 mg raz na dobę przez 7 dni, a następnie zwiększyć dawkę do dawki wcześniej tolerowanej.

Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie.

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.

Dostosowanie dawkowania

Przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u poszczególnych pacjentów.

Zalecenia dostosowania dawki produktu leczniczego Alunbrig przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane poziomy zmniejszenia dawki produktu leczniczego Alunbrig

Dawka	Poziomy zmniejszenia dawki		
	Pierwszy	Drugi	Trzeci
90 mg raz na dobę (pierwsze 7 dni)	Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.	Nie dotyczy.
180 mg raz na dobę	Zmniejszenie do 120 mg raz na dobę.	Zmniejszenie do 90 mg raz na dobę.	Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.

Alunbrig należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 60 mg raz na dobę.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Alunbrig w związku z wystąpieniem działań niepożądanych podano w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD)/zapalenie płuc	1. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli objawy wystąpią w ciągu pierwszych 7 dni leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie takiej samej dawki bez zwiększania jej do dawki 180 mg raz na dobę. • Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią po pierwszych 7 dniach leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie takiej samej dawki. • Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	2. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią w ciągu pierwszych 7 dni leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie produktu w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 bez zwiększania jej do dawki 180 mg raz na dobę. • Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią po pierwszych 7 dniach leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego. Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1. • Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	3. lub 4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mmHg, wskazane leczenie, stosowanie więcej niż jednego leku przeciwnadciśnieniowego lub bardziej intensywnego leczenia niż wcześniej wskazane)	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do ≤ 1. stopnia (ciśnienie skurczowe < 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg), następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. • Jeśli nadciśnienie tętnicze 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia do ≤ 1. stopnia, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
	Nadciśnienie tętnicze 4. stopnia (powikłania zagrażające życiu – wskazane pilne leczenie)	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do ≤ 1. stopnia (ciśnienie skurczowe < 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić. • Jeśli nadciśnienie tętnicze 4. stopnia wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Bradykardia (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń/min)	Objawowa bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca wynoszącej 60 uderzeń/min lub powyżej. • Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w takiej samej dawce po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej. • Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub jeśli nie przzerwano ani nie zmieniono dawki takiego równocześnie podawanego innego leku, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej.

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
	Bradykardia z następstwami zagrażającymi życiu, wskazane pilne leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej, z częstością obserwacji zgodną ze wskazaniami klinicznymi. • Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy całkowicie przerwać. • W przypadku nawrotu produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)	Zwiększenie aktywności CPK 3. stopnia ($> 5,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. • Jeśli zwiększenie aktywności CPK 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	Zwiększenie aktywności CPK 4. stopnia ($> 10,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności CPK do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia ($> 2,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. • Jeśli zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 4. stopnia ($>5,0 \times \text{GGN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
Hepato-toksyczność	Zwiększenie aktywności do $\geq 3.$ stopnia ($> 5,0 \times \text{GGN}$) aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ze stężeniem bilirubiny wynoszącym $\leq 2 \times \text{GGN}$	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy do stanu początkowego lub do aktywności enzymów wątrobowych mniejszej lub równej $3 \times \text{GGN}$, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	Zwiększenie aktywności $\geq 2.$ stopnia ($> 3 \times \text{GGN}$) AlAT lub AspAT z jednoczesnym zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny $>2 \times \text{GGN}$ przy braku cholestazy lub hemolizy	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Hiperglikemia	W przypadku 3. stopnia (ponad 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) lub większej	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli nie można osiągnąć dostatecznej kontroli glikemii za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia dostatecznej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
Zaburzenia widzenia	2. lub 3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do 1. stopnia lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Inne działania niepożądane	3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli zaburzenia widzenia 3. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1. Jeśli zaburzenia widzenia 4. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.

CPK = fosfokinaza kreatynowa; GGN = górna granica normy

*Stopień według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.0 (NCI CTCAE v. 4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u pacjentów w wieku 65 lat i starszych sugerują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8). Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 120 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 90 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego, które mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc (ILD)/zapalenie płuc (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Alunbrig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości i popijając wodą. Alunbrig można przyjmować niezależnie od posiłków.

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia brygatynibu w osoczu i dlatego należy unikać ich spożywania (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane dotyczące płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc, w tym przebiegające z objawami typowymi dlaILD/zapalenia płuc (patrz punkt 4.8).

Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotylibu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci zILD lub zapaleniem płuc wywołanym przez leki w wywiadzie byli wyłączeni z udziału w zasadniczym badaniu klinicznym.

U niektórych pacjentów zapalenie płuc występowało w późniejszym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig.

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia. Objawy zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy niezwłocznie zbadać. Jeśli podejrzewa się zapalenie płuc, należy wstrzymać podawanie dawek produktu leczniczego Alunbrig i ocenić pacjenta w zakresie innych przyczyn objawów (np. zator tętnicy płucnej, progresja nowotworu i zakaźne zapalenie płuc). Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Nadciśnienie tętnicze należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania ciśnienia krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego (≥ 3 . stopnia), należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu powrotu nadciśnienia tętniczego do 1. stopnia lub do stanu początkowego. Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).

Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała bradykardia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię. Należy regularnie monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi.

Jeśli pojawi się bradykardia objawowa, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig i ocenić jednoczesne podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu powodującym bradykardię. Po uzyskaniu powrotu dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2). W przypadku bradykardii zagrażającej życiu, jeśli nie stwierdzono, że przyczyną jest inny, jednocześnie podawany lek, lub w przypadku nawrotu bradykardii należy przerwać leczenie produktem leczniczym Alunbrig (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia widzenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowały działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów dotyczących wzroku. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się ciężkich objawów dotyczących wzroku należy rozważyć badanie okulistyczne i zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności CPK (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich nieoczekiwanych bólów mięśni, tklivości lub osłabienia. Podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności CPK, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej) i stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). Czynność wątroby, w tym aktywność AspAT, AlAT i stężenie bilirubiny całkowitej, należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie należy regularnie prowadzić monitorowanie. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi CYP3A (patrz punkt 4.5).

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyźni mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji

podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Alunbrig zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki mogące zwiększyć stężenie brygatynibu w osoczu

Inhibitory CYP3A

W badaniach *in vitro* wykazano, że brygatynib jest substratem CYP3A4/5. U zdrowych ochotników podanie kilku dawek itrakonazolu, będącego silnym inhibitorem CYP3A, wynoszących 200 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z pojedynczą dawką 90 mg brygatynibu zwiększało wartość C_{max} brygatynibu o 21%, wartość AUC_{0-INF} o 101% (2-krotnie), a wartość AUC_{0-120} o 82% (< 2-krotnie) w porównaniu do brygatynibu w dawce 90 mg podanego w monoterapii. Należy unikać podawania produktu leczniczego Alunbrig jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A, w tym m.in. niektórymi lekami przeciwwirusowymi (np. indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir), antybiotykami makrolidowymi (np. klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna), lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazol, worykonazol), mibefradylem i nefazodonem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć o około 50% (tj. ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg). Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora cytochromu CYP3A.

Umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A (np. diltiazem i werapamil) mogą zwiększać wartość AUC brygatynibu o około 40%, jak ustalono na podstawie symulacji w fizjologicznym modelu farmakokinetycznym. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig stosowanego w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas stosowania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A.

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy mogą również zwiększać stężenie brygatynibu w osoczu i dlatego należy unikać ich spożywania (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP2C8

W badaniach *in vitro* wykazano, że brygatynib jest substratem cytochromu CYP2C8. U zdrowych ochotników podanie kilku dawek gemfibrozylu, będącego silnym inhibitorem cytochromu CYP2C8, w dawce 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z pojedynczą dawką 90 mg brygatynibu zmniejszało wartość C_{max} brygatynibu o 41%, wartość AUC_{0-INF} o 12%, a wartość AUC_{0-120} o 15% w porównaniu do brygatynibu w dawce 90 mg podanego w monoterapii. Wpływ gemfibrozylu na farmakokinetykę brygatynibu nie jest klinicznie istotny, a mechanizm leżący u podłoża zmniejszenia narażenia na brygatynib nie jest znany. Nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP2C8.

Inhibitory P-gp i BCRP

Brygatynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) w badaniach *in vitro*. Biorąc pod uwagę fakt, że brygatynib wykazuje dużą rozpuszczalność i dużą przepuszczalność, nie przewiduje się, aby hamowanie P-gp i BCRP powodowało klinicznie istotną zmianę ekspozycji ogólnoustrojowej na brygatynib. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp i BCRP.

Leki mogące zmniejszyć stężenie brygatynibu w osoczu

Leki indukujące CYP3A

U zdrowych ochotników podanie kilku dawek ryfampicyny, będącej silnym lekiem indukującym cytochrom CYP3A, wynoszących 600 mg na dobę w skojarzeniu z pojedynczą dawką 180 mg brygatynibu zmniejszało wartość C_{max} brygatynibu o 60%, wartość AUC_{0-INF} o 80% (5-krotnie), a wartość AUC_{0-120} o 80% (5-krotnie) w porównaniu do brygatynibu w dawce 180 mg podanego w monoterapii. Należy unikać stosowania silnych leków indukujących cytochrom CYP3A, w tym m.in. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny, ryfabutyny, fenobarbitalu i ziela dziurawca, w skojarzeniu z produktem leczniczym Alunbrig.

Umiarkowane leki indukujące cytochrom CYP3A mogą zmniejszać wartość AUC brygatynibu o około 50%, jak ustalono na podstawie symulacji w fizjologicznym modelu farmakokinetycznym. Należy unikać stosowania umiarkowanych leków indukujących cytochrom CYP3A, w tym m.in. efawirenu, modafinilu, bozentanu, etrawiryny i nafcyliny, w skojarzeniu z produktem leczniczym Alunbrig.

Leki, których stężenie w osoczu może być zmniejszone przez brygatynib

Substraty CYP3A

W badaniach *in vitro* w hepatocytach wykazano, że brygatynib jest lekiem indukującym CYP3A4. Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji z lekami będącymi wrażliwymi substratami cytochromu CYP3A. Brygatynib może zmniejszać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez cytochrom CYP3A. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Alunbrig z substratami cytochromu CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl, fentanyl, chinidyna, cyklosporyna, syrolimus, takrolimus), ponieważ ich skuteczność może być zmniejszona.

Alunbrig może również indukować inne enzymy i transportery (np. CYP2C, P-gp) za pośrednictwem tego samego mechanizmu, który odpowiada za indukowanie cytochromu CYP3A (np. aktywacja receptora X pregnanu).

Substraty transporterów

Podawanie brygatynibu w skojarzeniu z substratami P-gp, (np. digoksyna, dabigatran, kolchicina, prawastatyna), BCRP (np. metotreksat, rozuwastatyna, sulfasalazyna), transporterem kationów organicznych 1 (OCT1), transporterami usuwania wielu leków i toksyn 1 (MATE1) i 2K (MATE2K) może zwiększać ich stężenia w osoczu. Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją, jeśli Alunbrig jest podawany w skojarzeniu z substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyna, dabigatran, metotreksat).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności niezachodzenia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a mężczyźni należy poinformować o konieczności powstrzymania się od prokreacji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyźni mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig.

Ciąża

Alunbrig może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest stosowany u kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych

dotyczących stosowania produktu leczniczego Alunbrig u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Alunbrig nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tego produktu. Jeśli produkt leczniczy Alunbrig jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu, należy poinformować ją o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Alunbrig przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć potencjalnego przenikania do mleka ludzkiego. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig.

Płodność

Brak dostępnych danych z badań prowadzonych z udziałem ludzi dotyczących wpływu produktu leczniczego Alunbrig na płodność. Z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u samców zwierząt wynika, że Alunbrig może powodować zmniejszenie płodności u samców (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych obserwacji dla płodności u ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alunbrig wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas stosowania produktu leczniczego Alunbrig u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia widzenia, zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały podane na podstawie obserwacji podczas prowadzenia dwóch badań klinicznych:

Badanie 201 (ALTA): Otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone z udziałem leczonych produktem leczniczym Alunbrig (N = 219) pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których wcześniej nastąpiła progresja choroby podczas leczenia kryzotynibem. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w stałej dawce 90 mg raz na dobę (schemat 90 mg) lub do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym obejmującym stosowanie dawki 90 mg raz na dobę (schemat 180 mg).

Badanie 101: Otwarte, wieloośrodkowe badanie I/II fazy ze zwiększaniem dawki/badaniem dodatkowym u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania były: zwiększenie aktywności AspAT, hiperglikemia, hiperinsulinemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności CPK, nudności, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie aktywności AlAT, biegunka, zwiększenie aktywności amylazy, zmęczenie, kaszel, ból głowy, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, hipofosfatemia, wydłużenie APTT, wysypka, wymioty, duszność, nadciśnienie tętnicze, zmniejszona liczba krwinek białych, bóle mięśni i neuropatia obwodowa.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania, oprócz działań związanych z progresją nowotworu, były: zapalenie płuc o różnej etiologii i duszność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniu ALTA i w badaniu 101 w zalecanym schemacie dawkowania przedstawiono w Tabeli 3 i są one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów, preferowanego terminu i częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według częstości występowania.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w badaniu ALTA i badaniu 101 [według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 4.0]

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane [†] wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc ^a Zakażenie górnych dróg oddechowych	
	Często		Zapalenie płuc ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby limfocytów Wydłużenie APTT Zmniejszenie liczby białych krwinek Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby płytek krwi	Zmniejszenie liczby limfocytów
	Często		Wydłużenie APTT Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia Hiperinsulinemia ^b Hipofosfatemia Zmniejszone łaknienie Hipokaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia	
	Często		Hipofosfatemia Hiperglikemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsенność	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^c Neuropatia obwodowa ^d Zawroty głowy	
	Często	Zaburzenia pamięci Zaburzenia smaku	Neuropatia obwodowa ^d Ból głowy ^c
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia ^e	
	Często		Zaburzenia widzenia ^e

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane[†] wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia ^f Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Bradykardia ^g Kołatanie serca	
	Niezbyt często		Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność ^h	
	Często	Zapalenie płuc ⁱ	Zapalenie płuc ⁱ Duszność ^h
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększenie aktywności lipazy Nudności Biegunka ^j Zwiększenie aktywności amylazy Wymioty Zaparcie Ból brzucha ^k Suchość w jamie ustnej Zapalenie jamy ustnej ^l	Zwiększenie aktywności lipazy
	Często	Niestrawność Wzdęcie z oddawaniem gazów	Zwiększenie aktywności amylazy Ból brzucha ^k
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	Nudności Niestrawność Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	
	Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^m Świąd	
	Często	Suchość skóry Reakcja nadwrażliwości na światło	Wysypka ^m Reakcja nadwrażliwości na światło
	Niezbyt często		Suchość skóry

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane [†] wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Zwiększenie aktywności CPK we krwi Ból mięśni ⁿ Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Zwiększenie aktywności CPK we krwi
	Często	Ból w kończynach Sztwywność mięśniowo-szkieletowa	Ból w kończynach
	Niezbyt często		Ból mięśni ⁿ
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie ^o Obrzęk ^p Gorączka	
	Często	Ból Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Dyskomfort w klatce piersiowej	Zmęczenie ^o
	Niezbyt często		Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała	
	Niezbyt często		Zmniejszenie masy ciała

^a Obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane zakażeniem *Pseudomonas*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc

^b Bez podania stopnia

^c Obejmuje bóle głowy, bóle głowy pochodzenia zatokowego, dyskomfort w obrębie głowy, migrenę, napięciowe bóle głowy

^d Obejmuje parestezje, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulicę, niedoczulicę, nerwoból, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, obwodową neuropatię ruchową, polineuropatię

^e Obejmuje zmienioną percepcję głębi widzenia, astenopię, zaćmę, nabytą ślepotę barw, podwójne widzenie, jaskrę, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, obrzęk plamki żółtej, światłowstręt, foposję, obrzęk siatkówki, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość widzenia, ubytek pola widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie ciała szklistego, strąty ciała szklistego, zaniewidzenie jednooczne (*amaurosis fugax*)

^f Obejmuje tachykardię zatokową, tachykardię

^g Obejmuje bradykardię, bradykardię zatokową

^h Obejmuje duszność, duszność wysiłkową

ⁱ Obejmuje śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie płuc

^j Obejmuje biegunkę, biegunkę zakaźną

^k Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu

^l Obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherz w jamie ustnej

^m Obejmuje trądzik różowaty, rumień, wysypkę złuszczającą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, zapalenie skóry, uczuleniowe zapalenie skóry, uogólniony rumień, wysypkę pęcherzykową, pokrzywkę

ⁿ Obejmuje bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, drgania mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy

^o Obejmuje astenię, męczliwość

^p Obejmuje obrzęk powiek, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy

[†] Częstości dla terminów działań niepożądanych leku związanych ze zmianami w wynikach badań laboratoryjnych składu biochemicznego i hematologicznych określono na podstawie częstości nieprawidłowych zmian w wynikach laboratoryjnych w stosunku do wartości początkowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące płuc

W badaniu ALTA u 6,4% pacjentów wystąpiły działania niepożądane dotyczące płuc dowolnego stopnia, w tym ILD, zapalenie płuc i duszności, we wczesnym okresie leczenia (w ciągu 9 dni, mediana czasu do wystąpienia: 2 dni); u 2,7% pacjentów wystąpiły działania niepożądane 3.-4. stopnia dotyczące płuc, a u 1 pacjenta (0,5%) wystąpiło zapalenie płuc zakończone zgonem. Po wystąpieniu działań niepożądanych 1.-2. stopnia dotyczących płuc leczenie produktem leczniczym Alunbrig przerwano, a następnie wznowiono lub zmniejszono jego dawkę. Wczesne działania niepożądane dotyczące płuc wystąpiły również u pacjentów (N = 137) w badaniu ze zwiększaniem dawki (badanie 101), w tym trzy przypadki zakończone zgonem (niedotlenienie, zespół ostrej niewydolności oddechowej i zapalenie płuc).

Ponadto u 2,3% pacjentów w badaniu ALTA wystąpiło zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia, u 2 pacjentów było to zapalenie płuc 3. stopnia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu ALTA wczesne działanie niepożądane dotyczące płuc wystąpiło u 13,5% pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do 4,2% pacjentów w wieku < 65 lat.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniu ALTA nadciśnienie tętnicze zgłaszano u 28% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w grupie otrzymującej dawkę 180 mg, w tym u 10% było to nadciśnienie tętnicze 3. stopnia. Zmniejszenie dawki z powodu nadciśnienia nastąpiło u 0,9% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u wszystkich pacjentów wzrastało z upływem czasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Bradykardia

W badaniu ALTA bradykardię zgłaszano u 4,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg.

Częstość pracy serca poniżej 50 uderzeń na minutę (uderzeń/min) zgłaszano u 8,2% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia widzenia

W badaniu ALTA działania niepożądane związane z zaburzeniami widzenia zgłaszano u 18% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Spośród nich zgłoszono 3 działania niepożądane 3. stopnia (2,7%), w tym obrzęk płamki i zaćmę.

Zmniejszenie dawki w przypadku zaburzeń widzenia wystąpiło u dwóch pacjentów (1,8%) w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neuropatia obwodowa

W badaniu ALTA działania niepożądane związane z neuropatią obwodową zgłaszano u 27,3% pacjentów leczonych w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Wszystkie działania niepożądane związane z neuropatią obwodową ustąpiły u trzydziestu procent pacjentów. Mediana czasu trwania działań niepożądanych związanych z neuropatią obwodową wynosiła 4,5 miesiąca, a maksymalny czas trwania to 28,7 miesiąca.

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

W badaniu ALTA zwiększenie aktywności CPK zgłaszano u 50% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Częstość występowania zwiększenia aktywności CPK 3.-4. stopnia wynosiła 13,6%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CPK wynosiła 27 dni.

Zmniejszenie dawki w przypadku zwiększenia aktywności CPK wystąpiło u 6,4% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

W badaniu ALTA zwiększenie aktywności amylazy i lipazy zgłaszano odpowiednio u 43% i 50% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności do 3. i 4. stopnia częstość występowania zwiększenia aktywności amylazy i lipazy wynosiła odpowiednio 8,2% i 10%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności amylazy i zwiększenia aktywności lipazy wynosiła odpowiednio 17 dni i 29 dni.

Zmniejszenie dawki w związku ze zwiększeniem aktywności lipazy i amylazy nastąpiło odpowiednio u 1,8% i 0,9% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniu ALTA zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zgłaszano odpowiednio u 46% i 65% pacjentów leczonych produktem Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności AlAT i AspAT do 3. i 4. stopnia częstość wynosiła odpowiednio 5,5% i 3,6%.

U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki z powodu zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT.

Hiperglikemia

W badaniu ALTA u 69% pacjentów wystąpiła hiperglikemia. Hiperglikemia 3. stopnia wystąpiła u 7,3% pacjentów.

U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki z powodu hiperglikemii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Alunbrig. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta w zakresie działań niepożądanych (patrz punkt 4.8) i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE43

Mechanizm działania

Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

Brygatynib hamował proliferację *in vitro* linii komórkowych charakteryzujących się ekspresją białek fuzyjnych EML4-ALK i NPM-ALK i wykazywał zależne od dawki hamowanie wzrostu ksenoprzeszczepu EML4-ALK-dodatniego NDRP u myszy. Brygatynib hamował *in vitro* oraz *in vivo*

żywołność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M.

Elektrofizjologia serca

W badaniu 101 oceniano możliwość wydłużenia przez Alunbrig odstępu QT u 123 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi po podawaniu raz na dobę dawek brygatynibu wynoszących od 30 mg do 240 mg. Maksymalna średnia zmiana wartości QTcF (odstęp QT skorygowany zgodnie z metodą Fridericia) w stosunku do wartości początkowej była mniejsza niż 10 milisekund. Analiza ekspozycji QT sugerowała brak zależnego od stężenia wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc).

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

ALTA

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alunbrig oceniano w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym (1:1) badaniu klinicznym (ALTA) u 222 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP, u których progresja choroby wystąpiła w trakcie leczenia kryzotynibem. Kryteria kwalifikacji pozwalały na włączenie do badania pacjentów z rearanzacją ALK udokumentowaną na podstawie zwalidowanego badania, stanem sprawności ogólnej w skali ECOG wynoszącym 0-2 i przebytą chemioterapią. Dodatkowo do badania włączono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pod warunkiem, że byli oni neurologicznie stabilni i nie wymagali zwiększenia dawki kortykosteroidów. Z udziału w badaniu wyłączono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc lub zapaleniem płuc związanym ze stosowanym lekiem w wywiadzie.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 90 mg raz na dobę (schemat 90 mg, N = 112) lub do grupy otrzymującej przez pierwsze 7 dni Alunbrig w dawce 90 mg, a następnie w dawce 180 mg raz na dobę (schemat 180 mg, N = 110). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 22,9 miesiąca. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie przerzutów do mózgu (obecne, nieobecne) i najlepszej wcześniejszej odpowiedzi na leczenie kryzotynibem (pełna lub częściowa odpowiedź, jakkolwiek inna odpowiedź/nieznana).

Głównym punktem końcowym był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST wer. 1.1) w ocenie badacza. Dodatkowymi punktami końcowymi były: potwierdzony ORR oceniony przez niezależną komisję weryfikującą (ang. *Independent Review Committee*, IRC); czas do wystąpienia odpowiedzi; przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); całkowity czas przeżycia; ORR dla zmian wewnątrzczaszkowych i DOR dla zmian wewnątrzczaszkowych w ocenie IRC.

Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w badaniu ALTA były następujące: mediana wieku wynosząca 54 lata (zakres od 18 do 82 lat, 23% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych), 67% pacjentów rasy białej i 31% pacjentów rasy żółtej, 57% kobiet, 36% pacjentów z PS 0 według ECOG i 57% pacjentów z PS 1 według ECOG, 7% pacjentów z PS 2 według ECOG, 60% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu, 35% pacjentów paliło tytoń w przeszłości, 5% pacjentów aktualnie paliło tytoń, 98% pacjentów było w IV stadium choroby, u 97% pacjentów występował gruczolakorak, a 74% pacjentów przeszło wcześniej chemioterapię. Do najczęstszych miejsc występowania przerzutów poza klatką piersiową należały: mózg - 69% (z czego 62% pacjentów zostało wcześniej poddanych radioterapii mózgu), kości - 39% i wątroba - 26%.

Wyniki analizy badania ALTA dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 4. Krzywą Kaplana-Meiera (KM) dotyczącą PFS w ocenie badacza przedstawiono na Rysunku 1.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALTA (populacja ITT)

Parametr dotyczący skuteczności	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Schemat 90 mg* N = 112	Schemat 180 mg† N = 110	Schemat 90 mg* N = 112	Schemat 180 mg† N = 110
Odsetek obiektywnych odpowiedzi				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Czas do wystąpienia odpowiedzi				
Mediana (w miesiącach)	1,8	1,9	1,8	1,9
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana (w miesiącach)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% przedział ufności	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Przeżycie bez progresji				
Mediana (w miesiącach)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% przedział ufności	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Całkowite przeżycie				
Mediana (w miesiącach)	29,5	34,1	ND	ND
95% przedział ufności	(18,2; NE)	(27,7; NE)	ND	ND
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia (%)	70,3%	80,1%	ND	ND

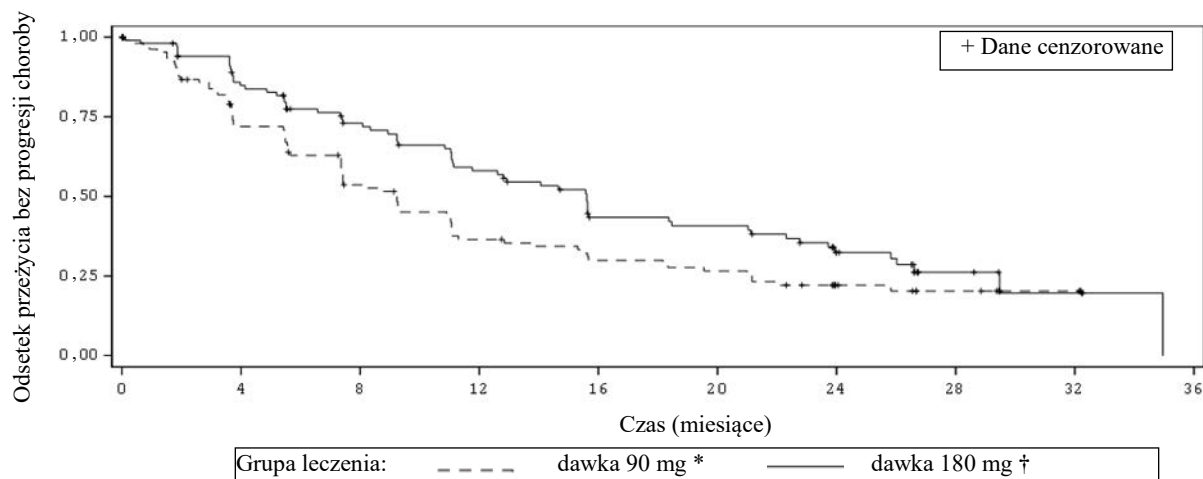
CI = przedział ufności, NE = brak możliwości oceny; ND = nie dotyczy

*Schemat 90 mg raz na dobę

† 180 mg raz na dobę z 7-dniowym początkowym okresem leczenia dawką 90 mg raz na dobę

‡ Przedział ufności dla ORR ocenianego przez badacza wynosi 97,5%, a dla ORR ocenianego przez IRC - 95%

Rys. 1: Przeżycie bez systemowej progresji choroby w ocenie badacza: populacja ITT według grupy leczenia (ALTA)



Skróty: ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia

Uwaga: przeżycie bez progresji choroby definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do dnia, w którym po raz pierwszy stwierdzono progresję choroby lub do zgonu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło wcześniej.

*Schemat 90 mg raz na dobę

† 180 mg raz na dobę z 7-dniowym początkowym okresem leczenia dawką 90 mg raz na dobę

Wewnątrzczaszkowy ORR i czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej u pacjentów w badaniu ALTA z mierzalnymi przerzutami do mózgu (≥ 10 mm w najdłuższej średnicy) na początku badania w ocenie IRC podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5: Skuteczność śródczaszkowa u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu w pomiarze początkowym w badaniu ALTA

Parametr skuteczności oceniany przez IRC	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na wizycie początkowej	
	Schemat 90 mg* (N = 26)	Schemat 180 mg† (N = 18)
Wewnątrzczaszkowy odsetek odpowiedzi obiektywnych		
(%)	50%	67%
95% przedział ufności	(30, 70)	(41, 87)
Częstość kontroli choroby wewnątrzczaszkowej		
(%)	85%	83%
95% przedział ufności	(65, 96)	(59, 96)
Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej‡		
Mediana (w miesiącach)	9,4	16,6
95% przedział ufności	(3,7; 24,9)	(3,7, NE)

% CI = przedział ufności, NE = brak możliwości oceny

*Schemat 90 mg raz na dobę

† 180 mg raz na dobę z 7-dniowym początkowym okresem leczenia dawką 90 mg raz na dobę

‡ Do działań niepożądanych zalicza się wewnątrzczaszkową progresję choroby (nowe zmiany, zwiększenie średnicy docelowej zmiany wewnątrzczaszkowej o $\geq 20\%$ od wartości minimalnej lub jednoznaczna progresja wewnątrzczaszkowych zmian niedocelowych) lub zgon.

U pacjentów z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania odsetek kontroli wewnątrzczaszkowej wynosił 77,8% (95% CI: 67,2–86,3) w grupie otrzymującej 90 mg (N = 81) i 85,1% (95% CI 75-92,3) w grupie otrzymującej 180 mg (N = 74).

Badanie 101

W oddzielnym badaniu prowadzonym w celu ustalenia dawki u 25 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których wystąpiła progresja podczas leczenia kryzotynibem, podawano Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym obejmującym leczenie dawką 90 mg raz na dobę. U 19 spośród tych pacjentów w ocenie badacza wystąpił odsetek odpowiedzi obiektywnych (76%, 95% CI: 55, 91), a mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi, ustalona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera, u 19 pacjentów z odpowiedzią wynosiła 26,1 miesiąca (95% CI: 7,9; 26,1). Mediana PFS, ustalona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera, wynosiła 16,3 miesiąca (95% CI: 9,2; NE), a prawdopodobieństwo 12-miesięcznego całkowitego przeżycia wynosiło 84,0% (95% CI: 62,8; 93,7).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Alunbrig we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka płuca (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W badaniu 101 po podaniu pacjentom pojedynczej dawki doustnej brygatynibu (30-240 mg) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosiła 1-4 godziny od podania dawki. Po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym ekspozycja ogólnoustrojowa była proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 60-240 mg raz na dobę. Po podaniu wielokrotnym obserwowano niewielką kumulację leku (średnia geometryczna współczynnika kumulacji: od 1,9 do 2,4). Średnia geometryczna C_{max} brygatynibu w stanie stacjonarnym dla dawek 90 mg i 180 mg raz na dobę wynosiła, odpowiednio, 552 i 1452 ng/ml, a odpowiadająca jej wartość $AUC_{0,\tau}$ wynosiła,

odpowiednio, 8165 i 20 276 ng/ml x godzinę. Brygatynib jest substratem transportera białek P-gp i BCRP.

U zdrowych ochotników, w porównaniu z brakiem posiłku przez noc, posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu zmniejszył C_{max} brygatynibu o 13% bez wpływu na wartość AUC. Brygatynib można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Brygatynib w umiarkowanym stopniu (91%) wiązał się z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie nie było zależne od stężenia. Stosunek stężenia brygatynibu we krwi do stężenia brygatynibu w osoczu wynosi 0,69. U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) brygatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 153 l, co wskazuje na umiarkowany rozkład w tkankach.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że brygatynib jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C8 i CYP3A4 oraz, w znacznie mniejszym stopniu, przez cytochrom CYP3A5.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 180 mg brygatynibu znakowanego [^{14}C] zdrowym ochotnikom dwa główne szlaki przemiany metabolicznej obejmowały N-demetylację i sprzężanie z cysteiną. Łącznie w moczu i kale 48%, 27% i 9,1% dawki radioaktywnej było wydalone odpowiednio w postaci niezmienionego brygatynibu, N-demetylowanego brygatynibu (AP26123) i koniugatu cysteiny z brygatynibem. Brygatynib w niezmienionej postaci był głównym składnikiem radioaktywnym (92%) we krwi wraz z AP26123 (3,5%), głównym metabolitem obserwowanym również *in vitro*. U pacjentów, w stanie stacjonarnym, wartość AUC AP26123 w osoczu stanowiła <10% ekspozycji na brygatynib. W testach kinazowych i komórkowych *in vitro* metabolit AP26123 hamował ALK około 3-krotnie słabiej niż brygatynib.

Eliminacja

U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) brygatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 13 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosił 24 godziny.

Brygatynib jest wydalany głównie z kałem. U sześciu zdrowych ochotników płci męskiej po podaniu doustnym pojedynczej dawki 180 mg brygatynibu znakowanego [^{14}C] 65% podanej dawki zaobserwowano w kale, a 25% podanej dawki - w moczu. Brygatynib w niezmienionej postaci stanowił, odpowiednio, 41% i 86% całkowitej radioaktywności w kale i moczu, a pozostałą część stanowiły metabolity.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę brygatynibu scharakteryzowano u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby (N = 9) i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha, N = 6), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, N = 6) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, N = 6). Farmakokinetyka brygatynibu była podobna u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). Wartość AUC_{0-INF} frakcji niezwiązanej była o 37% większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) w porównaniu do zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka brygatynibu jest podobna u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 30$ ml/min) na podstawie wyników analiz farmakokinetyki populacyjnej. W badaniu farmakokinetycznym wartość AUC_{0-12h} frakcji niezwiązanej była większa o 94% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min, $N = 6$) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90$ ml/min, $N = 8$) (patrz punkt 4.2).

Rasa i płeć

Analizy farmakokinetyczne w populacji wykazały, że rasa i płeć nie mają wpływu na farmakokinetykę brygatynibu.

Wiek, masa ciała i stężenia albumin

Analizy farmakokinetyczne w populacji wykazały, że masa ciała, wiek i stężenie albumin nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę brygatynibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania brygatynibu stwierdzono potencjalne działanie na układ oddechowy (zmieniona częstość oddechów, 1-2-krotność wartości C_{max} dla człowieka), działanie na układ sercowo-naczyniowy (zmieniona częstość pracy serca i ciśnienie krwi, stanowi 0,5-krotność C_{max} dla człowieka) oraz działanie na nerki (zmniejszenie czynności nerek; 1-2,5-krotność C_{max} u człowieka), jednak nie wykazano żadnego potencjalnego wydłużenia odstępu QT ani wpływu na czynności neurologiczne.

Działania niepożądane obserwowane u zwierząt przy poziomach narażenia podobnych do poziomów narażenia klinicznego, które mogą mieć znaczenie kliniczne, obejmowały: układ pokarmowy, szpik kostny, oczy, jądra, wątrobę, nerki, kości i serce. Działania te były zasadniczo odwracalne w okresie rekonwalescencji bez podawania dawki leku; jednak działania na oczy i jądra stanowiły warty uwagi wyjątek w związku z brakiem następowania poprawy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zmiany w płucach (pienne makrofagi pęcherzykowe) obserwowano u małp po podaniu dawki stanowiącej $\geq 0,2$ -krotność wartości AUC u człowieka; jednak były one minimalne i podobne do tych, które stwierdzono u małp, które nie otrzymały dawki leku. Ponadto nie było klinicznych dowodów na występowanie zaburzeń oddechowych u tych małp.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego brygatynibu.

Brygatynib nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście odwracania mutacji u bakterii (test Ames) ani w teście aberracji chromosomowych komórek ssaków, jednak nieznacznie zwiększał liczbę mikrojąder w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczurów. Mechanizm indukcji mikrojąder obejmował nieprawidłową segregację chromosomów (aneugennosc), a nie działanie klastogenne na chromosomy. Działanie to obserwowano przy narażeniu stanowiącym w przybliżeniu pięciokrotność narażenia człowieka po podaniu dawki 180 mg raz na dobę.

Brygatynib może powodować zaburzenia płodności u mężczyzn. W badaniach na zwierzętach z podaniem dawki wielokrotnej obserwowano toksyczny wpływ na jądra. U szczurów stwierdzano mniejszą masę jąder, pęcherzyków nasiennych i gruczołu krokowego oraz zwyrodnienie kanalików jąder. Działania te nie były odwracalne w okresie rekonwalescencji. U małp stwierdzono zmniejszone rozmiary jąder wraz z mikroskopowymi objawami zahamowania spermatogenezy. Działania te były odwracalne w okresie rekonwalescencji. Zasadniczo tego rodzaju działania na męskie narządy płciowe u szczurów i małp występowały przy ekspozycji $\geq 0,2$ -krotności wartości AUC obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę 180 mg raz na dobę. W badaniach toksyczności ogólnej u szczurów i małp nie obserwowano widocznych działań niepożądanych na żeńskie narządy rozrodcze.

W badaniu rozwoju zarodka i płodu, w którym ciężarnym samicom szczura podawano codziennie dawki brygatynibu podczas organogenezy, zależne od dawki nieprawidłowości szkieletu

obserwowano przy dawkach stanowiących około 0,7-krotność ekspozycji u ludzi według wartości AUC po podaniu dawki 180 mg raz na dobę. Obserwowano obumarcie płodów, zahamowanie wzrostu płodów i zmiany szkieletowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna hydrofobowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Talk
Makrogol
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane
3 lata

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
2 lata

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane

Okrągłe butelki z szeroką szyjką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 60 lub 120 tabletek powlekanych oraz jeden pojemnik z HDPE zawierający środek osuszający działający na zasadzie sita molekularnego.

Przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 28, 56 lub 112 tabletek powlekanych.

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane

Okrągłe butelki z szeroką szyjką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 7 lub 30 tabletek powlekanych, oraz jeden pojemnik z HDPE zawierający środek osuszający działający na zasadzie sita molekularnego.

Przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 7 lub 28 tabletek powlekanych.

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

Okrągłe butelki z szeroką szyjką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z dwuczęściową polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z foliową uszczelką indukcyjną, zawierające 30 tabletek powlekanych, wraz z jednym pojemnikiem z HDPE zawierający środek osuszający działający na zasadzie sita molekularnego.

Przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 28 tabletek powlekanych.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia produktem Alunbrig 90 mg i 180 mg, tabletki powlekane

Każde opakowanie składa się z opakowania zewnętrznego z dwoma kartonikami wewnętrznymi zawierającymi:

- Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
Jeden przezroczysty, formowany termicznie blister z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 7 tabletek powlekanych.
- Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
Trzy przezroczyste, formowane termicznie blistry z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i termozgrzewalnej folii laminowanej papierem w pudełku zawierającym 21 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy poinformować pacjentów o konieczności przechowywania pojemnika ze środkiem osuszającym w butelce i nie połykania go.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane

EU/1/18/1264/001	60 tabletek w butelce
EU/1/18/1264/002	120 tabletek w butelce
EU/1/18/1264/011	28 tabletek w pudełku
EU/1/18/1264/003	56 tabletek w pudełku
EU/1/18/1264/004	112 tabletek w pudełku

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane

EU/1/18/1264/005	7 tabletek w butelce
EU/1/18/1264/006	30 tabletek w butelce
EU/1/18/1264/007	7 tabletek w pudełku
EU/1/18/1264/008	28 tabletek w pudełku

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

EU/1/18/1264/009	30 tabletek w butelce
EU/1/18/1264/010	28 tabletek w pudełku

Alunbrig opakowanie do rozpoczęcia leczenia

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletek w pudełku
------------------	--

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 Listopad 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym państwie członkowskim przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Alunbrig podmiot odpowiedzialny (ang. MAH – Marketing Authorisation Holder) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Alunbrig zostanie wprowadzony do obrotu wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy mogą przepisywać produkt Alunbrig i pacjenci/opiekunowie korzystający z niego mają dostęp lub otrzymali następujący pakiet materiałów edukacyjnych:

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

- **Karta ostrzeżeń dla pacjenta** musi zawierać następujące podstawowe informacje:
 - Komunikat ostrzegawczy dla pracowników ochrony zdrowia leczących pacjentów na każdym etapie leczenia z uwzględnieniem sytuacji nagłych w trakcie stosowania produktu Alunbrig.
 - Leczenie produktem Alunbrig może zwiększać ryzyko wystąpienia wczesnych objawów ze strony układu oddechowego (w tym śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie płuc).
 - Objawy podmiotowe i przedmiotowe dotyczące bezpieczeństwa i informacje, kiedy należy zgłosić się do pracowników ochrony zdrowia.
 - Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek Alunbrig.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszej charakterystyki skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest przedstawić raporty z badania klinicznego III fazy AP26113-13-301 porównującego podawanie brygatynibu do kryzotynibu u pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia ukierunkowanego na ALK.	31 Gru 2020

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Pudełko:

Nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym, który znajduje się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pudełko:
Alunbrig 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko:
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Alunbrig 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
7 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Pudełko:

Nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym, który znajduje się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pudełko:
Alunbrig 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Alunbrig 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA (ZAWIERA *BLUE BOX*)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 90 mg tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.
Każda 180 mg tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia
Każde opakowanie zawiera dwa kartoniki w opakowaniu zewnętrznym.
7 tabletek powlekanych leku Alunbrig 90 mg
21 tabletek powlekanych leku Alunbrig 180 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Należy przyjąć tylko jedną tabletkę raz na dobę.

Alunbrig 90 mg raz na dobę przez pierwsze 7 dni, następnie Alunbrig 180 mg raz na dobę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA –
7 TABLETEK, 90 mg -7 DNI LECZENIA (NIE ZAWIERA BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie zawiera 7 tabletek powlekanych leku Alunbrig 90 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Należy przyjąć tylko jedną tabletkę raz na dobę.

Alunbrig 90 mg

brygatynib

Dzień 1. do dnia 7.

7 tabletek leku Alunbrig 90 mg

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 90 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - OPAKOWANIE DO ROZPOCZECIA LECZENIA – 90 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA –
21 TABLETEK, 180 mg -21 DNI LECZENIA (NIE ZAWIERA *BLUE BOX*)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
Opakowanie do rozpoczęcia leczenia
Każde opakowanie zawiera 21 tabletek powlekanych leku Alunbrig 180 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Należy przyjąć tylko jedną tabletkę raz na dobę.

Alunbrig 180 mg
brygatynib
Dzień 8. do dnia 28.
21 tabletek leku Alunbrig 180 mg

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 180 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – OPAKOWANIE DO ROZPOCZECIA LECZENIA – 180 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Pudełko:

Nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym, który znajduje się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1264/009 30 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pudełko:
Alunbrig 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletek powlekane
28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1264/010 28 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Alunbrig 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane
Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
brygatynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Alunbrig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alunbrig
3. Jak stosować lek Alunbrig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Alunbrig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Alunbrig i w jakim celu się go stosuje

Lek Alunbrig zawiera substancję czynną brygatynib i jest rodzajem leku przeciwnowotworowego zwanego inhibitorem kinazy. Lek Alunbrig stosuje się w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanymi stadiami **raka płuca** zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Lek jest podawany pacjentom, u których rak płuca jest wynikiem nieprawidłowej postaci genu zwanego kinazą chłoniaka anaplastycznego (ALK).

Jak działa lek Alunbrig

Nieprawidłowy gen wytwarza białko zwane kinazą, które pobudza wzrost komórek nowotworowych. Lek Alunbrig blokuje działanie tego białka, a tym samym spowalnia wzrost i rozprzestrzenianie się raka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alunbrig

Kiedy nie przyjmować leku Alunbrig:

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na brygatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Alunbrig lub podczas leczenia należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują:

- **Problemy z płucami lub oddychaniem**
Problemy z płucami, czasami ciężkie, występują częściej w ciągu pierwszych 7 dni leczenia. Objawy mogą być podobne do występujących w przypadku raka płuc. Należy poinformować lekarza o wszelkich nowych lub nasilających się objawach, takich jak dyskomfort podczas oddychania, duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel i gorączka.
- **Wysokie ciśnienie krwi**
- **Wolne bicie serca (bradykardia)**
- **Zaburzenia widzenia**
Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich zaburzeniach widzenia występujących podczas leczenia, takich jak widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie lub nadwrażliwość na światło.
- **Problemy z mięśniami**
Należy zgłaszać lekarzowi wszelkie niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie.
- **Problemy z trzustką**
- **Problemy z wątrobą**
- **Wysokie stężenie cukru**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wymaga dializy.

Lekarz może zmienić leczenie lub przerwać stosowanie leku Alunbrig czasowo lub na stałe. Patrz także informacje na początku punktu 4.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania leku Alunbrig u dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania leku Alunbrig u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek Alunbrig a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na leczenie lekiem Alunbrig lub lek Alunbrig może wpływać na leczenie tymi lekami:

- **ketokonazol, itrakonazol, worykonazol:** leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- **indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir:** leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna:** leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- **mibefradyl:** lek stosowany w leczeniu nieregularnego rytmu serca i wysokiego ciśnienia krwi;
- **nefazodon:** lek stosowany w leczeniu depresji;
- **ziele dziurawca:** lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji;
- **karbamazepina:** lek stosowany w leczeniu padaczki, epizodów euforii/depresji oraz niektórych dolegliwości bólowych;
- **fenobarbital, fenytoina:** leki stosowane w leczeniu padaczki;
- **ryfabutyna, ryfampicyna:** leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub niektórych innych zakażeń;
- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu chorób serca;
- **dabigatran:** lek hamujący krzepnięcie krwi;
- **kolchicyna:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej;
- **prawastatyna, rozuwastatyna:** leki zmniejszające podwyższone stężenie cholesterolu;
- **metotreksat:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów, raka i łuszczycy skóry;

- **sulfasalazyna:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów;
- **efawirenz, etrawiryna:** leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **modafinil:** lek stosowany w leczeniu narkolepsji;
- **bozentan:** lek stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego;
- **nafcyлина:** lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- **alfentanył, fentanył:** leki stosowane w leczeniu bólu;
- **chinidyna:** lek stosowany w leczeniu nieregularnego rytmu serca;
- **cyklosporyna, syrolimus, takrolimus:** leki hamujące działanie układu odpornościowego.

Stosowanie leku Alunbrig z jedzeniem i piciem

Podczas leczenia należy unikać wszelkich produktów zawierających grejpfruty, ponieważ mogą one zmienić ilość brygatynibu w organizmie.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Alunbrig w okresie ciąży, o ile korzyści z leczenia dla pacjentki nie przewyższają ryzyka dla dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym leczone lekiem Alunbrig powinny unikać zajścia w ciążę. Należy stosować skuteczną, niehormonalną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 4 miesiące po przerwaniu stosowania leku Alunbrig. Należy zapytać lekarza o odpowiednie metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Alunbrig. Nie wiadomo, czy brygatynib przenika do mleka ludzkiego i może mieć niekorzystny wpływ na dziecko.

Płodność

Mężczyzn należy poinformować o konieczności powstrzymania się od prokreacji podczas leczenia lekiem Alunbrig oraz stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Alunbrig może powodować zaburzenia widzenia, zawroty głowy lub zmęczenie. Jeśli takie objawy wystąpią, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w trakcie leczenia.

Lek Alunbrig zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Alunbrig

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to

Jedna tabletką 90 mg raz na dobę przez pierwsze 7 dni leczenia; następnie jedna tabletką 180 mg raz na dobę.

Nie wolno samodzielnie zmieniać dawki leku Alunbrig bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Lekarz może dostosować dawkę zgodnie z potrzebami pacjenta. Może to wymagać stosowania tabletek 30 mg w celu uzyskania nowej zalecanej dawki.

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Na początku leczenia lekiem Alunbrig lekarz może przepisać opakowanie służące do rozpoczęcia leczenia.

Sposób stosowania

- Lek Alunbrig należy przyjmować raz na dobę, zawsze o tej samej porze każdego dnia.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie wolno kruszyć ani rozpuszczać.
- Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- Jeśli po przyjęciu leku Alunbrig wystąpią wymioty, nie należy przyjmować kolejnych tabletek aż do następnej pory przyjęcia zaplanowanej dawki.

Nie połykać pojemnika ze środkiem osuszającym, który znajduje się w butelce.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Alunbrig

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjął większą niż zalecana liczbę tabletek.

Pominięcie przyjęcia leku Alunbrig

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Alunbrig

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Alunbrig bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- **Wysokie ciśnienie krwi**
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią bóle głowy, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból w klatce piersiowej lub duszność.
- **Zaburzenia widzenia**
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia widzenia, takie jak widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie lub nadwrażliwość na światło.
Lekarz może przerwać leczenie lekiem Alunbrig i skierować pacjenta do okulisty.
- **Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi w badaniach** - może wskazywać na uszkodzenie mięśni, np. serca. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią jakiegokolwiek niewyjaśnione bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni.
- **Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy we krwi w badaniach** - może wskazywać na zapalenie trzustki.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból w górnej części brzucha, w tym ból brzucha, który nasila się po jedzeniu i może promieniować na plecy, zmniejszenie masy ciała lub nudności.

- **Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa) w badaniach** - może wskazywać na uszkodzenie komórek wątroby. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu, lub ciemne zabarwienie moczu.
- **Zwiększone stężenie cukru we krwi**
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent odczuwa silne pragnienie, musi oddawać mocz częściej niż zwykle, odczuwa silny apetyt, nudności, jest osłabiony, zmęczony lub dezorientowany.

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- **Zapalenie płuc**
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nowe lub nasilą się problemy z płucami lub oddychaniem, w tym ból w klatce piersiowej, kaszel i gorączka, zwłaszcza w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania leku Alunbrig, ponieważ mogą to być objawy poważnych problemów z płucami.
- **Wolne bicie serca**
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany rytmu bicia serca, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenia. Patrz również punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Inne możliwe działania niepożądane to:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zakażenia płuc (zapalenie płuc);
- objawy podobne do przeziębienia (zakażenie górnych dróg oddechowych);
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- zmniejszona liczba białych krwinek, zwanych neutrofilami i limfocytami, w badaniach krwi;
- wydłużenie czasu krzepnięcia krwi wykazane za pomocą testu czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji;
- mała liczba płytek krwi w badaniach krwi, co może zwiększać ryzyko krwawień i wybroczyn;
- zwiększone stężenie insuliny we krwi;
- zmniejszenie stężenia fosforu we krwi;
- zmniejszony apetyt;
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi;
- zmniejszenie stężenia magnezu we krwi;
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi;
- zwiększone stężenie wapnia we krwi;
- trudności w zasypianiu (bezsenność);
- ból głowy;
- objawy, takie jak drętwienie, mrowienie, uczucie kłucia, osłabienie lub ból dłoni lub stóp (neuropatia obwodowa);
- zawroty głowy;
- kaszel;
- duszność;
- nudności;
- biegunka;
- wymioty;
- zaparcia;
- ból brzucha;
- suchość w jamie ustnej;

- zapalenie jamy ustnej i ust;
- zwiększona aktywność enzymu fosfatazy alkalicznej we krwi - może świadczyć o nieprawidłowym działaniu lub uszkodzeniu narządów;
- wysypka;
- świąd skóry;
- ból mięśni lub stawów;
- ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej;
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi - może wskazywać na zmniejszoną czynność nerek;
- zmęczenie;
- obrzęk tkanek spowodowany nadmiarem płynu;
- gorączka.

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zaburzenia pamięci;
- zmiana odczuwania smaku;
- szybkie bicie serca (tachykardia);
- nieprawidłowa czynność elektryczna serca (wydłużony odstęp QT w badaniu EKG);
- kołatanie serca;
- niestrawność;
- wzdęcie z oddawaniem gazów;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej - może wskazywać na uszkodzenie tkanki;
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi;
- suchość skóry;
- nadwrażliwość na światło;
- ból ramion i nóg;
- sztywność mięśni i stawów;
- ból;
- ból w klatce piersiowej i dyskomfort;
- zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (może występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zapalenie trzustki, które może powodować ciężki i uporczywy ból brzucha, z nudnościami i wymiotami lub bez nudności i wymiotów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Alunbrig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki lub blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Alunbrig

- Substancją czynną jest brygatynib.
Każda tabletki powlekana 30 mg zawiera 30 mg brygatynibu.
Każda tabletki powlekana 90 mg zawiera 90 mg brygatynibu.
Każda tabletki powlekana 180 mg zawiera 180 mg brygatynibu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), krzemionka koloidalna hydrofobowa, magnezu stearynian, talk, makrogol, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Alunbrig i co zawiera opakowanie

Alunbrig tabletki powlekane to białe lub białawe tabletki owalne (90 mg i 180 mg) lub okrągłe (30 mg). Są one wypukłe na górnej i dolnej stronie.

Alunbrig 30 mg:

- Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg brygatynibu.
- Tabletki powlekane o średnicy około 7 mm z wytłoczonym napisem „U3” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Alunbrig 90 mg:

- Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg brygatynibu.
- Tabletki powlekane o długości około 15 mm z napisem „U7” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Alunbrig 180 mg:

- Każda tabletki 180 mg zawiera 180 mg brygatynibu.
- Tabletki powlekane o długości około 19 mm z napisem „U13” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Alunbrig jest dostępny w plastikowych opakowaniach foliowych (blistry) pakowanych w pudełko zawierające:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 lub 112 tabletek powlekanych.
- Alunbrig 90 mg: 7 lub 28 tabletek powlekanych.
- Alunbrig 180 mg: 28 tabletek powlekanych.

Lek Alunbrig jest dostępny w plastikowych butelkach z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera pojemnik ze środkiem osuszającym i jest pakowana w pudełko zawierające:

- Alunbrig 30 mg: 60 lub 120 tabletek powlekanych.
- Alunbrig 90 mg: 7 lub 30 tabletek powlekanych.
- Alunbrig 180 mg: 30 tabletek powlekanych.

Lek Alunbrig jest dostępny w opakowaniu do rozpoczęcia leczenia.

Każde opakowanie składa się z opakowania zewnętrznego z dwoma kartonikami wewnętrznymi zawierającymi:

- Lek Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane
Jeden plastikowy, foliowy pasek (blister), zawierający 7 tabletek powlekanych.
- Lek Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
Trzy plastikowe, foliowe paski (blistry), zawierające 21 tabletek powlekanych.

Pozostawić pojemnik ze środkiem osuszającym w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

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**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

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

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

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o

tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy

Tel. +358 20 746 5000

infoposti@takeda.com**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: +46 8 731 28 00

infosweden@takeda.com**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0)1628 537 900

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.