

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 168 mg monohydrátu laktózy.

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 336 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

Okrúhla, biela až šedobiela filmom obalená tableta s priemerom približne 7 mm s označením „U3“ vytlačeným na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

Oválna, biela až šedobiela filmom obalená tableta s dĺžkou približne 15 mm s označením „U7“ vytlačeným na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

Oválna, biela až šedobiela filmom obalená tableta s dĺžkou približne 19 mm s označením „U13“ vytlačeným na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alunbrig je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) s pozitívitou kinázy analplastického lymfómu (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) predtým liečených krizotinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Alunbrigom má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

ALK pozitivita NSCLC sa má stanoviť pred začatím liečby Alunbrigom. Na výber pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC je potrebná validovaná metóda testovania ALK (pozri časť 5.1). Hodnotenie ALK pozitivity NSCLC sa má vykonávať v laboratóriách s preukázanou odbornou spôsobilosťou v používaní tejto špecifickej techniky.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka Alunbrigu je 90 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne.

Ak sa liečba Alunbrigom preruší na 14 dní alebo na dlhšie z iných dôvodov ako sú nežiaduce reakcie, liečba sa má znovu začať s 90 mg jedenkrát denne počas 7 dní pred zvýšením dávky na predchádzajúcu dobre znášanú dávku.

Ak pacient dávku vynechá alebo ak po užití dávky zvracia, nemá sa podať dodatočná dávka a ďalšia dávka sa má užiť v plánovanom čase.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos.

Úpravy dávkovania

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky.

Úrovne úpravy dávky Alunbrigu sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úrovne zníženia dávky Alunbrigu

Dávka	Úrovne zníženia dávky		
	Prvá	Druhá	Tretia
90 mg jedenkrát denne (prvých 7 dní)	znížiť na 60 mg jedenkrát denne	natrvalo ukončiť liečbu	neaplikovateľné
180 mg jedenkrát denne	znížiť na 120 mg jedenkrát denne	znížiť na 90 mg jedenkrát denne	znížiť na 60 mg jedenkrát denne

Ak pacient nie je schopný znášať dávku 60 mg jedenkrát denne, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.

Odporúčania pre úpravy dávok Alunbrigu na zvládnutie nežiaducich reakcií sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávok Alunbrigu kvôli nežiaducim reakciám

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Intersticiálne ochorenie pľúc (<i>Interstitial Lung Disease, ILD</i>)/ pneumonitída	1. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Ak sa príhoda vyskytne počas prvých 7 dní liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na rovnakej úrovni dávky a dávka sa nemá zvýšiť na 180 mg jedenkrát denne. • Ak sa ILD/pneumonitída vyskytne po prvých 7 dňoch liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na rovnakej úrovni dávky. • Ak dôjde k opätovnému výskytu ILD/pneumonitídy, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
	2. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Ak sa ILD/pneumonitída vyskytne počas prvých 7 dní liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 a dávka sa nemá zvýšiť na 180 mg jedenkrát denne. • Ak sa ILD/pneumonitída vyskytne po prvých 7 dňoch liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav. V liečbe Alunbrigom sa má pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1. • Ak dôjde k opätovnému výskytu ILD/pneumonitídy, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
	3. alebo 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
Hypertenzia	Hypertenzia 3. stupňa (STK \geq 160 mmHg alebo DTK \geq 100 mmHg, indikovaný lekársky zásah, indikované viac ako jedno antihypertenzívum alebo indikovaná intenzívnejšia liečba, ako bola predchádzajúca liečba)	<ul style="list-style-type: none"> • Liečba Alunbrigom sa má prerušiť, až kým sa hypertenzia nevráti na stupeň \leq 1 (STK $<$ 140 mmHg a DTK $<$ 90 mmHg), potom sa má v liečbe pokračovať v rovnakej dávke. • Ak dôjde k opätovnému výskytu hypertenzie 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť, až kým sa hypertenzia nevráti na stupeň \leq 1, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
	Hypertenzia 4. stupňa (život ohrozujúce následky, indikovaný súrny lekársky zásah)	<ul style="list-style-type: none"> • Liečba Alunbrigom sa má prerušiť, až kým sa hypertenzia nevráti na stupeň \leq 1 (STK $<$ 140 mmHg a DTK $<$ 90 mmHg), potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť. • Ak dôjde k opätovnému výskytu hypertenzie 4. stupňa, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Bradykardia (frekvencia srdcového rytmu menej ako 60 úderov/min.)	Symptomatická bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu. Ak sa identifikuje súbežne podávaný liek, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu, a preruší sa jeho podávanie alebo sa upraví jeho dávka, v liečbe Alunbrigom sa má po úprave na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu pokračovať v rovnakej dávke. Ak sa neidentifikuje žiadny súbežne podávaný liek, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu, alebo ak sa nepreruší podávanie ani neupraví dávka súbežne podávaných liekov prispievajúcich k bradykardii, v liečbe Alunbrigom sa má po úprave na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Bradykardia so život ohrozujúcimi následkami, indikovaný súrny lekársky zásah	<ul style="list-style-type: none"> Ak sa identifikuje súbežne podávaný liek prispievajúci k bradykardii a jeho podávanie sa preruší alebo sa upraví jeho dávka, v liečbe Alunbrigom sa má po úprave na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 s častým sledovaním, ako je klinicky indikované. Ak sa neidentifikuje žiadny súbežne podávaný liek prispievajúci k bradykardii, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť. Ak dôjde k opätovnému výskytu, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
Zvýšenie koncentrácie CK	Zvýšenie koncentrácie CK 3. stupňa (> 5,0 × ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať v rovnakej dávke. Ak dôjde k opätovnému zvýšeniu koncentrácie CK 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Zvýšenie koncentrácie CK 4. stupňa (> 10,0 × ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Zvýšenie koncentrácie lipázy alebo amylázy	Zvýšenie koncentrácie lipázy alebo amylázy 3. stupňa ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať v rovnakej dávke. Ak dôjde k opätovnému zvýšeniu koncentrácie lipázy alebo amylázy 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Zvýšenie koncentrácie lipázy alebo amylázy 4. stupňa ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
Hepatotoxicita	Zvýšenie na stupeň ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) buď alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) s bilirubínom $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav alebo na stav nižší alebo rovný $3 \times \text{ULN}$, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Zvýšenie na stupeň ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) ALT alebo AST so súbežným zvýšením celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ bez prítomnosti cholestázy alebo hemolýzy	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
Hyperglykémia	Pre 3. stupeň (viac ako 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l) alebo vyšší	<ul style="list-style-type: none"> Ak nie je možné optimálnou liečbou dosiahnuť dostatočnú kontrolu hyperglykémie, liečba Alunbrigom sa má až do dosiahnutia dostatočnej kontroly hyperglykémie prerušiť. Po úprave sa môže v liečbe Alunbrigom buď pokračovať na najbližšej nižšej dávke podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
Poruchy videnia	2. alebo 3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň 1 alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Iné nežiaduce reakcie	3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na rovnakej úrovni dávky. Ak dôjde k opätovnému výskytu príhody 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na ďalšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
	4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1. Ak dôjde k opätovnému výskytu príhody 4. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
CK = kreatínfosfokináza, DTK = diastolický krvný tlak, STK = systolický krvný tlak, ULN = horná hranica normálnej hodnoty (<i>Upper Limit of Normal</i>)		

*Stupňované podľa bežných kritérií terminológie pre nežiaduce reakcie národného inštitútu pre nádorové ochorenia (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Verzia 4.0 (NCI CTCAE v4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti Alunbrigu u pacientov vo veku 65 rokov a starších naznačujú, že u starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.8). Pre pacientov starších ako 85 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávky Alunbrigu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa odporúča znížená začiatková dávka 60 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 120 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) \geq 30 ml/min.) nie je potrebná žiadna úprava dávky Alunbrigu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min.) sa odporúča znížená začiatková dávka 60 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 90 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné pozorne sledovať ohľadne zhoršenia respiračných príznakov čo môže indikovať ILD/pneumonitídu (napr. dyspnoe, kašeľ, atď.), a to hlavne počas prvého týždňa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Alunbrigu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Alunbrig je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a s vodou. Alunbrig sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Grapefruit alebo grapefruitová šťava môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie brigatinibu a treba sa im vyhnúť (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pľúcne nežiaduce reakcie

U pacientov liečených Alunbrigom sa môžu vyskytnúť ťažké, život ohrozujúce a smrteľné pľúcne nežiaduce reakcie, vrátane reakcií s charakteristikami zhodujúcimi sa s ILD/pneumonitídou (pozri časť 4.8).

Väčšina pľúcnych nežiaducich reakcií sa pozorovala počas prvých 7 dní liečby. Pľúcne nežiaduce reakcie 1. – 2. stupňa vymizli po prerušení liečby alebo úprave dávky. Vyšší vek a kratší interval (menej ako 7 dní) medzi poslednou dávkou krizotinibu a prvou dávkou Alunbrigu boli nezávisle od seba spájané so zvýšenou mierou výskytu týchto pľúcnych nežiaducich reakcií. Tieto faktory sa majú zohľadniť pri začatí liečby Alunbrigom. Pacienti s ILD alebo pneumonitídou spôsobenou liekmi v anamnéze boli vylúčení z pivotného skúšania.

U niektorých pacientov sa pneumonitída vyskytla neskôr počas liečby Alunbrigom.

Pacientov je potrebné sledovať ohľadne nových alebo zhoršujúcich sa respiračných príznakov (napr. dyspnoe, kašeľ, atď.), a to hlavne počas prvého týždňa liečby. U každého pacienta so zhoršujúcimi sa respiračnými príznakmi sa majú neodkladne preskúmať dôkazy pneumonitídy. Ak existuje podozrenie na pneumonitídu, dávka Alunbrigu sa nemá podať a u pacienta sa majú vyhodnotiť iné príčiny príznakov (napr. pľúcna embólia, progresia nádorového ochorenia a infekčný zápal pľúc). Dávka sa má príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytla hypertenzia (pozri časť 4.8).

Počas liečby Alunbrigom sa má pravidelne sledovať krvný tlak. Hypertenzia sa má liečiť podľa štandardných postupov na kontrolu krvného tlaku. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, má sa u pacientov častejšie sledovať frekvencia srdcového rytmu. Pri ťažkej hypertenzii (≥ 3 . stupeň) sa má liečba Alunbrigom prerušiť až do úpravy hypertenzie na 1. stupeň alebo na pôvodný stav. Dávka sa má príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Bradykardia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytla bradykardia (pozri časť 4.8). Pri podávaní Alunbrigu v kombinácii s inými látkami, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, treba postupovať opatrne. Pravidelne sa má sledovať frekvencia srdcového rytmu a krvný tlak.

Ak sa vyskytne symptomatická bradykardia, liečba Alunbrigom sa má prerušiť a má sa vyhodnotiť podávanie súbežného lieku, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu. Po úprave stavu sa má dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2). Ak sa v prípade život ohrozujúcej bradykardie neidentifikoval súbežne podávaný liek alebo ak dôjde k opätovnému výskytu, má sa liečba Alunbrigom prerušiť (pozri časť 4.2).

Poruchy videnia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli nežiaduce reakcie porúch videnia (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby hlásili akékoľvek príznaky týkajúce sa videnia. Pri nových alebo ťažkých príznakoch týkajúcich sa videnia sa má zväziť oftalmologické vyšetrenie a zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK)

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie CK (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby hlásili akúkoľvek nevysvetlenú bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov. Počas liečby Alunbrigom sa majú pravidelne sledovať koncentrácie CK. Podľa závažnosti zvýšenia koncentrácie CK sa má prerušiť liečba Alunbrigom a dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Zvýšenie hladín pankreatických enzýmov

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie amylázy a lipázy (pozri časť 4.8). Počas liečby Alunbrigom sa majú pravidelne sledovať koncentrácie lipázy a amylázy. Podľa závažnosti abnormalít laboratórných hodnôt sa má liečba Alunbrigom prerušiť a dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza) a bilirubín (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby Alunbrigom a následne každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby sa má vyhodnotiť funkcia pečene vrátane AST, ALT a celkového bilirubínu. Potom sa má sledovanie vykonávať pravidelne. Podľa závažnosti abnormalít laboratórných hodnôt sa má liečba Alunbrigom prerušiť a dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Hyperglykémia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie glukózy v sére. Pre začatím liečby Alunbrigom sa majú vyhodnotiť koncentrácie glukózy v sére nalačno a následne sa majú pravidelne sledovať. Podľa potreby sa má začať alebo optimalizovať liečba liekmi na hyperglykémiu. Ak nie je možné optimálnou liečbou dosiahnuť dostatočnú kontrolu hyperglykémie, liečba Alunbrigom sa má až do dosiahnutia dostatočnej kontroly hyperglykémie prerušiť. Po úprave sa môže zvážiť zníženie dávky podľa tabuľky 1 alebo sa môže liečba Alunbrigom natrvalo ukončiť.

Liekové interakcie

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu Alunbrigu so silnými inhibítormi CYP3A. Ak sa súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A nedá vyhnúť, dávka Alunbrigu sa má znížiť zo 180 mg na 90 mg alebo z 90 mg na 60 mg. Po ukončení používania silného inhibítora CYP3A sa má v liečbe Alunbrigom pokračovať v dávke, ktorá bola dobre znášaná pred začatím liečby silným inhibítorom CYP3A.

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu Alunbrigu so silnými a stredne silnými induktormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Plodnosť

Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú nehormonálnu antikoncepciu počas liečby Alunbrigom a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke. Mužov s partnerkami vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 3 mesiace po poslednej dávke Alunbrigu (pozri časť 4.6).

Laktóza

Alunbrig obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami, galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie brigatinibu

Inhibítory CYP3A

In vitro štúdie preukázali, že brigatinib je substrátom CYP3A4/5. U zdravých jedincov zvýšilo súbežné podávanie viacerých 200 mg dávok itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A, dvakrát denne s jednorazovou 90 mg dávkou brigatinibu hodnoty brigatinibu C_{max} o 21 %, AUC_{0-INF} o 101 %

(2-násobne) a AUC_{0-120} o 82 % (< 2-násobne) v porovnaní s 90 mg dávkou brigatinibu podanou samostatne. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A s Alunbrigom, okrem iného niektorých antivirov (napr. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir), makrolidových antibiotík (napr. klaritromycín, telitromycín, troleandomycín), antimykotík (napr. ketokonazol, vorikonazol), mibefradilu a nefazodónu. Ak sa súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A nedá vyhnúť, dávka Alunbrigu sa má znížiť o približne 50 % (t.j. zo 180 mg na 90 mg alebo z 90 mg na 60 mg). Po ukončení používania silného inhibítora CYP3A sa má v liečbe Alunbrigom pokračovať v dávke, ktorá bola dobre znášaná pred začatím liečby silným inhibítorom CYP3A.

Podľa simulácií z farmakokinetického modelu na fyziologickom základe môžu stredne silné inhibítory CYP3A (napr. diltiazem a verapamil) zvýšiť hodnotu AUC brigatinibu o približne 40 %. Pri užívaní Alunbrigu v kombinácii so stredne silnými inhibítormi CYP3A sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Pri súbežnom podávaní Alunbrigu so stredne silnými inhibítormi CYP3A je potrebné pacientov pozorne sledovať.

Grapefruit alebo grapefruitová šťava tiež môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie brigatinibu a treba sa im vyhnúť (pozri časť 4.2).

Inhibítory CYP2C8

In vitro štúdie preukázali, že brigatinib je substrátom CYP2C8. U zdravých jedincov znížilo súbežné podávanie viacerých 600 mg dávok gemfibrozilu, silného inhibítora CYP2C8, dvakrát denne s jednorazovou 90 mg dávkou brigatinibu hodnoty brigatinibu C_{max} o 41 %, AUC_{0-INF} o 12 % a AUC_{0-120} o 15 % v porovnaní s 90 mg dávkou brigatinibu podanou samostatne. Účinok gemfibrozilu na farmakokinetické vlastnosti brigatinibu nie je klinicky významný a základný mechanizmus zníženia expozície brigatinibu nie je známy. Pri súbežnom užívaní so silnými inhibítormi CYP2C8 sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Inhibítory P-gp a BCRP

In vitro je brigatinib substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Keďže brigatinib preukazuje vysokú rozpustnosť a vysokú permeabilitu, neočakáva sa, že inhibícia P-gp ani BCRP bude mať za následok klinicky významnú zmenu systémovej expozície brigatinibu. Pri súbežnom užívaní s inhibítormi P-gp a BCRP sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Alunbrigu.

Látky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie brigatinibu

Induktory CYP3A

U zdravých jedincov znížilo súbežné podávanie viacerých 600 mg denných dávok rifampicínu, silného induktora CYP3A, s jednorazovou 180 mg dávkou brigatinibu hodnoty brigatinibu C_{max} o 60 %, AUC_{0-INF} o 80 % (5-násobne) a AUC_{0-120} o 80 % (5-násobne) v porovnaní so 180 mg dávkou brigatinibu podanou samostatne. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A s Alunbrigom, okrem iného rifampicínu, karbamazepínu, fenytoínu, rifabutínu, fenobarbitalu a ľubovníka bodkovaného.

Podľa simulácií z farmakokinetického modelu na fyziologickom základe môžu stredne silné induktory CYP3A znížiť hodnotu AUC brigatinibu o približne 50 %. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A s Alunbrigom, okrem iného efavirenzu, modafinilu, bosentanu, etravirinu a nafcilínu.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môže brigatinib zmeniť

Substráty CYP3A

In vitro štúdie ukázali, že brigatinib je induktorom CYP3A4. Nevykonali sa klinické štúdie liekových interakcií so substrátmi citlivými na CYP3A. Brigatinib môže znížiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú prevažne metabolizované CYP3A. Preto sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu Alunbrigu so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, fentanyl, kvinidín, cyklosporín, sirolimus, takrolimus), keďže to môže znížiť ich účinnosť.

Alunbrig tiež môže indukovať iné enzýmy a transportéry (napr. CYP2C, P-gp) prostredníctvom rovnakého mechanizmu zodpovedného sa indukciu CYP3A (napr. aktivácia pregnánového X receptora).

Substráty transportérov

Súbežné podávanie brigatinibu so substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín), BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín, sulfasalazín), transportérov organických kationov 1 (*Organic Cation Transporter 1*, OCT1), multiliekových a toxíny vylučujúcich proteínov 1 (*Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1*, MATE1) a 2K (MATE2K) môže zvýšiť ich plazmatické koncentrácie. Pri súbežnom podávaní Alunbrigu so substrátmi týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom (digoxín, dabigatran, metotrexát) je potrebné pacientov pozorne sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku liečené Alunbrigom treba poučiť o tom, aby neotehotneli, a mužov liečených Alunbrigom treba poučiť o tom, aby počas liečby nespodili dieťa. Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú nehormonálnu antikoncepciu počas liečby Alunbrigom a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke. Mužov s partnerkami vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 3 mesiace po poslednej dávke Alunbrigu.

Gravidita

Alunbrig môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii údaje o použití Alunbrigu u gravidných žien. Alunbrig sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu. Ak sa Alunbrig užíva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, treba ju oboznámiť s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Alunbrig vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje nemôžu vylúčiť potenciál vylučovania do ľudského mlieka. Dojčenie má byť počas liečby Alunbrigom ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch Alunbrigu na fertilitu u ľudí. Na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní u samcov zvierat môže Alunbrig spôsobiť zníženú fertilitu u mužov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto náleзов pre ľudskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alunbrig má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla a obsluhu strojov však majú byť pacienti opatrní, pretože sa u nich počas užívania Alunbrigu môžu objaviť poruchy videnia, závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované v dvoch klinických štúdiách: Štúdia 201 (ALTA): Randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia u pacientov liečených Alunbrigom (N = 219) s ALK + NSCLC, u ktorých predtým došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na kontinuálne užívanie Alunbrigu 90 mg

jedenkrát denne (režim 90 mg) alebo na užívanie 180 mg jedenkrát denne so 7-dňovým zahájením v dávke 90 mg jedenkrát denne (režim 180 mg).

Štúdia 101: Otvorená, multicentrická štúdia fázy 1/2 s eskaláciou/expanziou dávky u pacientov s malignitami v pokročilom štádiu.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$) hlásenými u pacientov liečených Alunbrigom v odporúčanom dávkovacom režime boli zvýšená koncentrácia AST, hyperglykémia, hyperinzulinémia, anémia, zvýšená koncentrácia CK, nevoľnosť, zvýšená koncentrácia lipázy, znížený počet lymfocytov, zvýšená koncentrácia ALT, hnačka, zvýšená koncentrácia amylázy, únava, kašeľ, bolesť hlavy, zvýšená koncentrácia alkalickej fosfatázy, hypofosfatémia, zvýšený APTT, vyrážka, zvracanie, dyspnoe, hypertenzia, znížený počet bielych krviniek, myalgia a periférna neuropatia.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami ($\geq 2\%$) inými ako príhody súvisiace s progresiou nádoru hlásenými u pacientov liečených Alunbrigom v odporúčanom dávkovacom režime boli pneumonitída, zápal pľúc a dyspnoe.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiu ALTA a v Štúdiu 101 pri odporúčanom dávkovacom režime sú uvedené v tabuľke 3 a zoradené podľa triedy orgánových systémov, preferovaného termínu a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu sú veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí frekvencie výskytu.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených Alunbrigom v štúdiu ALTA a v Štúdiu 101 (podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce príhody (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) verzia 4.0)

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Infekcie a nákazy	veľmi časté	zápal pľúc ^a infekcia horných dýchacích ciest	
	časté		zápal pľúc ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia znížený počet lymfocytov zvýšený APTT znížený počet bielych krviniek znížený počet neutrofilov znížený počet trombocytov	znížený počet lymfocytov
	časté		zvýšený APTT anémia znížený počet neutrofilov

Trieda orgánových systémov	Katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	hyperglykémia hyperinzulinémia ^b hypofosfatémia znížená chuť do jedla hypokalémia hypomagnezémia hyponatrémia hyperkalcémia	
	časté		hypofosfatémia hyperglykémia hyponatrémia hypokalémia znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	veľmi časté	nespavosť	
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy ^c periférna neuropatia ^d závrat	
	časté	poruchy pamäte dysgeúzia	periférna neuropatia ^d bolesť hlavy ^c
Poruchy oka	veľmi časté	poruchy videnia ^e	
	časté		poruchy videnia ^e
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	tachykardia ^f predĺžený interval QT na elektrokardiograme bradykardia ^g palpitácie	
	menej časté		predĺžený interval QT na elektrokardiograme
Poruchy ciev	veľmi časté	hypertenzia	hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	kašeľ dyspnoe ^h	
	časté	pneumonitída ⁱ	pneumonitída ⁱ dyspnoe ^h
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	zvýšená koncentrácia lipázy nevoľnosť hnačka ^j zvýšená koncentrácia amylázy zvracanie zápcha bolesť brucha ^k sucho v ústach stomatitída ^l	zvýšená koncentrácia lipázy
	časté	dyspepsia flatulencia	zvýšená koncentrácia amylázy bolesť brucha ^k
	menej časté	pankreatitída	nevoľnosť dyspepsia pankreatitída

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	zvýšená koncentrácia AST zvýšená koncentrácia ALT zvýšená koncentrácia alkalickéj fosfatázy	
	časté	zvýšená koncentrácia laktátdehydrogenázy v krvi hyperbilirubinémia	zvýšená koncentrácia ALT zvýšená koncentrácia AST zvýšená koncentrácia alkalickéj fosfatázy hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážka ^m pruritus	
	časté	suchá koža fotosenzitívne reakcie	vyrážka ^m fotosenzitívne reakcie
	menej časté		suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	zvýšená koncentrácia CK v krvi myalgia ⁿ artralgia muskuloskeletálna bolesť hrudníka	zvýšená koncentrácia CK v krvi
	časté	bolesť končatín stuhnutosť svalov a kĺbov	bolesť končatín
	menej časté		myalgia ⁿ
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté	zvýšený kreatinín v krvi	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava ^o edém ^p pyrexia	
	časté	bolesť nekardiatická bolesť hrudníka diskomfort v hrudníku	únava ^o
	menej časté		nekardiatická bolesť hrudníka pyrexia

Trieda orgánových systémov	Katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	pokles telesnej hmotnosti	
	menej časté		pokles telesnej hmotnosti
<p>^a Zahŕňa atypický zápal pľúc, zápal pľúc, aspiračný zápal pľúc, pseudomonálny zápal pľúc, infekcie dolných dýchacích ciest, vírusové infekcie dolných dýchacích ciest, infekcie pľúc</p> <p>^b Stupeň sa nedá aplikovať</p> <p>^c Zahŕňa bolesť hlavy, bolesť hlavy pochádzajúcu z prínosových dutín, pocit diskomfortu hlavy, migrénu, bolesť hlavy s napätím</p> <p>^d Zahŕňa paraestéziu, periférnu senzorickú neuropatiu, dyzestéziu, hyperestéziu, hypoestéziu, neuralgiu, periférnu neuropatiu, neurotoxicitu, periférnu motorickú neuropatiu, polyneuropatiu</p> <p>^e Zahŕňa zmenu vizuálneho vnímania hĺbky, astenopiu, katarakt, získanú farbosleposť, diplopiu, glaukóm, zvýšený intraokulárny tlak, makulárny edém, fotofóbiu, fotopsiu, retinálny edém, rozmazané videnie, zníženú ostrosť zraku, poruchy zrakového poľa, poruchy videnia, oddelenie sklovca, plávajúce častice v sklovci, <i>amaurosis fugax</i></p> <p>^f Zahŕňa sínusovú tachykardiu, tachykardiu</p> <p>^g Zahŕňa bradykardiu, sínusovú bradykardiu</p> <p>^h Zahŕňa dyspnoe, námahové dyspnoe</p> <p>ⁱ Zahŕňa intersticiálnu chorobu pľúc, pneumonitídu</p> <p>^j Zahŕňa hnačku, infekčnú hnačku</p> <p>^k Zahŕňa diskomfort v bruchu, abdominálnu distenziu, bolesť brucha, bolesť podbruška, bolesť hornej časti brucha, epigastrický diskomfort</p> <p>^l Zahŕňa aftóznú stomatitídu, stomatitídu, aftózny vred, vrede v ústach, pľuzgieri ústnej sliznice</p> <p>^m Zahŕňa akneiformnú dermatitídu, erytém, exfoliatívnu vyrážku, vyrážku, erytematóznou vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, svrbivú vyrážku, pustulárnu vyrážku, dermatitídu, alergickú dermatitídu, generalizovaný erytém, folikulárnu vyrážku, urtikáriu</p> <p>ⁿ Zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, svalové kŕče, stuhnutie svalov, svalové záškľby, muskuloskeletálny diskomfort</p> <p>^o Zahŕňa asténiu, únavu</p> <p>^p Zahŕňa edém očného viečka, edém tváre, lokalizovaný edém, periférny edém, periorbitálny edém, opuch tváre, generalizovaný edém, periférny opuch</p> <p>† Frekvencie termínov nežiaducich liekových reakcií spojené so zmenami chemických a hematologických laboratórnych hodnôt sa určili na základe frekvencie abnormálnych posunov laboratórnych hodnôt od pôvodnej hodnoty.</p>			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Pľúcne nežiaduce reakcie

V štúdiu ALTA sa u 6,4 % pacientov vyskytli pľúcne nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa, vrátaneILD/pneumonitídy, zápalu pľúc a dyspnoe v skoréj fáze liečby (do 9 dní, medián začiatku výskytu: 2 dni). 2,7 % pacientov malo pľúcne nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa a u 1 pacienta (0,5 %) bol zápal pľúc smrteľný. Po výskyte pľúcnych nežiaducich reakcií 1. – 2. stupňa sa liečba Alunbrigom buď prerušila a následne sa v nej pokračovalo, alebo sa znížila dávka. Skoré pľúcne nežiaduce reakcie sa u pacientov vyskytli tiež v štúdiu s eskaláciou dávky (N = 137) (Štúdia 101) vrátane troch smrteľných prípadov (hypoxia, syndróm akútnej respiračnej tiesne a zápal pľúc).

Okrem toho sa u 2,3 % pacientov v štúdiu ALTA vyskytla pneumonitída v neskoršej fáze liečby, pričom 2 pacienti mali pneumonitídu 3. stupňa (pozri časti 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

V štúdiu ALTA sa u 13,5 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov vyskytli skoré pľúcne nežiaduce reakcie v porovnaní so 4,2 % pacientov vo veku < 65 rokov.

Hypertenzia

V štúdiu ALTA sa hlásila hypertenzia u 28 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg, pričom 10 % pacientov malo hypertenziu 3. stupňa. K zníženiu dávky z dôvodu hypertenzie došlo u 0,9 % v režime 180 mg. Priemerný systolický a diastolický krvný tlak sa postupne zvýšil u všetkých pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Bradykardia

V štúdiu ALTA sa hlásila bradykardia u 4,5 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg.

U 8,2 % pacientov v režime 180 mg sa hlásili frekvencie srdcového rytmu menej ako 50 úderov za minútu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poruchy videnia

V štúdiu ALTA sa hlásili nežiaduce reakcie porúch videnia u 18 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg. U týchto pacientov sa hlásili nežiaduce reakcie 3. stupňa (2,7 %) vrátane makulárneho edému a kataraktu.

K zníženiu dávky z dôvodu porúch videnia došlo u dvoch pacientov (1,8 %) v režime 180 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Periférna neuropatia

V štúdiu ALTA bola hlásená periférna neuropatia ako nežiaduce reakcie u 27,3 % pacientov liečených režimom 180 mg. U 30 % pacientov všetky nežiaduce reakcie periférnej neuropatie vymizli. Medián trvania nežiaducich reakcií periférnej neuropatie bol 4,5 mesiaca s maximálnym trvaním 28,7 mesiaca.

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK)

V štúdiu ALTA sa hlásili zvýšené koncentrácie CK u 50 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg. Výskyt zvýšenia koncentrácií CK 3. – 4. stupňa bol 13,6 %. Medián času do začiatku zvýšenia koncentrácií CK bol 27 dní.

K zníženiu dávky z dôvodu zvýšenej koncentrácie CK došlo u 6,4 % pacientov v režime 180 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zvýšenie koncentrácií pankreatických enzýmov

V štúdiu ALTA sa hlásili zvýšené koncentrácie amylázy a lipázy u 43 % a 50 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg, v uvedenom poradí. Výskyt zvýšení 3. a 4. stupňa bol pre amylázu 8,2 % a pre lipázu 10 %. Medián času do začiatku zvýšenia koncentrácie amylázy bol 17 dní a koncentrácií pre lipázu to bolo 29 dní.

K zníženiu dávky z dôvodu zvýšenej koncentrácie lipázy došlo u 1,8 % a zvýšenej koncentrácie amylázy u 0,9 % pacientov v režime 180 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov

V štúdiu ALTA sa hlásili zvýšené koncentrácie ALT a AST u 46 % a 65 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg, v uvedenom poradí. Výskyt zvýšení 3. a 4. stupňa bol pre ALT 5,5 % a pre AST 3,6 %.

U žiadneho pacienta nedošlo k zníženiu dávky z dôvodu zvýšenej koncentrácie ALT alebo AST.

Hyperglykémia

V štúdiu ALTA sa u 69 % pacientov vyskytla hyperglykémia. Hyperglykémia 3. stupňa sa vyskytla u 7,3 % pacientov.

U žiadneho pacienta nedošlo k zníženiu dávky z dôvodu hyperglykémie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie Alunbrigom. V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať ohľadne nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) a má sa poskytnúť vhodná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy,
ATC kód: L01XE43

Mechanizmus účinku

Brigatinib je inhibítor tyrozínkinázy cieleň voči ALK, c-ros onkogénu 1 (ROS1) a receptoru inzulínu podobnému rastovému faktoru 1 (IGF-1R). Brigatinib inhiboval autofosforyláciu ALK a fosforyláciu „downstream“ (t. j. regulovaného) signálneho proteínu STAT3 sprostredkovanú ALK v *in vitro* a *in vivo* analýzách.

Brigatinib inhiboval *in vitro* proliferáciu bunkových línií exprimujúcich fúzne proteíny EML4-ALK a NPM-ALK a preukazoval inhibíciu rastu EML4-ALK-pozitívneho NSCLC xenograftu u myši závislú od dávky. Brigatinib inhiboval *in vitro* a *in vivo* životaschopnosť buniek exprimujúcich mutované formy EML4-ALK spojené s rezistenciou voči inhibítorom ALK, vrátane G1202R a L1196M.

Elektrofyziológia srdca

V štúdiu 101 sa u 123 pacientov s malignitami v pokročilom štádiu hodnotil potenciál Alunbrigu predlžovať interval QT po dávke brigatinibu 30 mg až 240 mg podávanej jedenkrát denne. Maximálna priemerná zmena QTcF (QT upraveného podľa metódy Fridericia, *corrected QT by the Fridericia method*) oproti pôvodnému stavu bola menej ako 10 ms. Analýza expozície QT nenaznačovala žiadne predĺženie intervalu QTc v závislosti od koncentrácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ALTA

Bezpečnosť a účinnosť Alunbrigu sa hodnotila v randomizovanej (1:1), otvorenej, multicentrickej štúdiu (ALTA) u 222 dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým ALK-pozitívnym NSCLC, u ktorých došlo k progresii ochorenia pri liečbe krizotinibom. Kritériá vhodnosti povoľovali zahrnutie pacientov s dokumentovaným preskupením ALK na základe validovaného testu, výkonnostného stavu ECOG 0 – 2 a prechádzajúcej chemoterpie. Okrem toho boli zahrnutí pacienti s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) za predpokladu, že boli neurologicky stabilní a nevyžadovali zvýšené dávky kortikosteroidov. Pacienti s intersticiálnou chorobou pľúc alebo pneumonitídou súvisiacou s liekmi v anamnéze boli vylúčení.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie Alunbrigu v dávke buď 90 mg jedenkrát denne (režim 90 mg, N = 112) alebo 180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne (režim 180 mg, N = 110). Medián dĺžky sledovania bol 22,9 mesiacov. Randomizácia bola stratifikovaná s ohľadom na metastázy v mozgu (prítomné, neprítomné) a najlepšiu dosiahnutú odpoveď na predchádzajúcu liečbu krizotinibom (kompletná alebo parciálna odpoveď, akákoľvek iná odpoveď/neznáma odpoveď).

Hlavným ukazovateľom výsledku bola potvrdená miera objektívnej odpovede (*Objective Response Rate, ORR*) podľa Kritérií hodnotiacich odpoveď v solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1*) vyhodnotená skúšajúcim. Dodatočné ukazovatele výsledku zahŕňali potvrdenú ORR vyhodnotenú nezávislou hodnotiacou komisiou (*Independent Review Committee, IRC*), čas do odpovede, prežívanie bez progresie ochorenia (*Progression Free Survival, PFS*), dĺžka trvania odpovede (*Duration Of Response, DOR*), celkové prežívanie a intrakraniálnu ORR a intrakraniálnu DOR vyhodnotenú komisiou IRC.

Základnými demografickými charakteristikami a charakteristikami ochorenia v štúdiu ALTA boli medián veku 54 rokov (rozsah 18 až 82, 23 % vo veku 65 rokov a starší), 67 % belochov a 31 % ázijskej rasy, 57 % žien, 36 % výkonnostný stav ECOG 0 a 57 % výkonnostný stav ECOG 1,

7 % výkonnostný stav ECOG 2, 60 % nikdy nefajčilo, 35 % bývalí fajčiari, 5 % súčasní fajčiari, 98 % štádium IV, 97 % adenokarcinóm a 74 % s predchádzajúcou chemoterapiou. Najčastejšie miesta mimotorakálnych metastáz zahŕňali 69 % mozog (z čoho 62 % predtým dostalo radiačnú terapiu mozgu), 39 % kosti a 26 % pečeň.

Výsledky účinnosti z analýz štúdie ALTA sú zhrnuté v tabuľke 4 a KaplanovejMeierovej (KM) krivke PFS vyhodnoteného skúšajúcim na obrázku 1.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosť v štúdiu ALTA (ITT populácia)

Parameter účinnosti	Vyhodnotenie skúšajúceho		Vyhodnotenie komisiou IRC	
	Režim 90 mg* N = 112	Režim 180 mg* N = 110	Režim 90 mg* N = 112	Režim 180 mg* N = 110
Miera objektívnej odpovede				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IS‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Čas do odpovede				
Medián (mesiace)	1,8	1,9	1,8	1,9
Dĺžka trvania odpovede				
Medián (mesiace)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % IS	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Prežívanie bez progresie ochorenia				
Medián (mesiace)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % IS	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Celkové prežívanie				
Medián (mesiace)	29,5	34,1	NA	NA
95 % IS	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
12-mesačná pravdepodobnosť prežívania (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

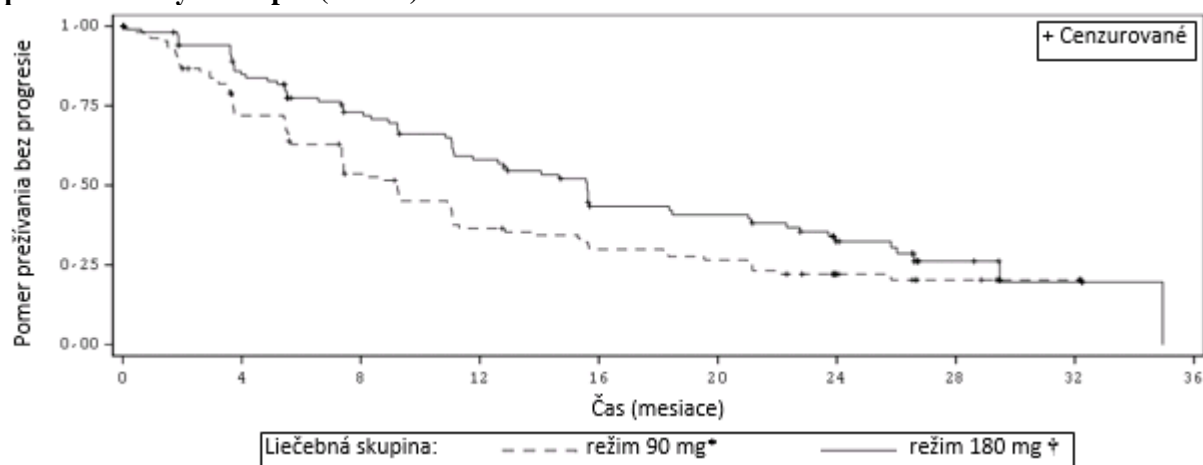
IS = interval spoľahlivosti; NE = nestanoviteľné; NA = neaplikovateľné

*režim 90 mg jedenkrát denne

†180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne

‡Interval spoľahlivosti pre ORR vyhodnotenou skúšajúcim je 97,5 % a pre ORR vyhodnotenou komisiou IRC je 95 %

Obrázok 1: Systémové prežívanie bez progresie ochorenia hodnotené skúšajúcim: ITT populácia podľa liečebných skupín (ALTA)



Skratky: ITT = *Intent-to-treat* (populácia všetkých randomizovaných pacientov)

Poznámka: Prežívanie bez progresie ochorenia sa definovalo ako čas od začatia liečby do dátumu, kedy sa prvýkrát zaznamenala progresia ochorenia alebo do dátumu úmrtia pacienta, podľa toho, čo nastalo ako prvé.

*režim 90 mg jedenkrát denne

†180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne

Vyhodnotenia intrakraniálnej ORR a trvania intrakraniálnej odpovede u pacientov zo štúdie ALTA s merateľnými metastázami v mozgu (s najdlhším priemerom ≥ 10 mm) komisiou IRC na začiatku štúdie sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Intrakraniálna účinnosť u pacientov s merateľnými metastázami v mozgu na začiatku štúdie v štúdiu ALTA

Parameter účinnosti vyhodnotený komisiou IRC	Pacienti s merateľnými metastázami v mozgu na začiatku štúdie	
	Režim 90 mg* (N = 26)	Režim 180 mg† (N = 18)
Miera objektívnej intrakraniálnej odpovede		
(%)	50 %	67 %
95 % IS	(30, 70)	(41, 87)
Miera kontroly intrakraniálneho ochorenia		
(%)	85 %	83 %
95 % IS	(65, 96)	(59, 96)
Trvanie intrakraniálnej odpovede‡,		
Medián (mesiace)	9,4	16,6
95 % IS	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

% IS = interval spoľahlivosti, NE = nestanoviteľné

*režim 90 mg jedenkrát denne

†180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne

‡Prípady zahŕňajú progresiu intrakraniálneho ochorenia (nové lézie, rast priemeru intrakraniálnych cieľových lézií ≥ 20 % od nadiru alebo jednoznačná progresia intrakraniálnych necieľových lézií) alebo úmrtie pacienta.

U pacientov s akýmkoľvek metastázami v mozgu na začiatku štúdie bola kontrola intrakraniálneho ochorenia 77,8 % (95 % IS 67,2 – 86,3) v skupine s 90 mg (N = 81) a 85,1 % (95 % IS 75 – 92,3) v skupine so 180 mg (N = 74).

Štúdia 101

V oddelenej štúdiu určovania dávky sa 25 pacientom s ALK pozitívnym NSCLC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom, podával Alunbrig v dávke 180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg v režime jedenkrát denne. Z nich malo 19 pacientov potvrdenú objektívnu odpoveď vyhodnotenú skúšajúcim (76 %; 95 % IS: 55, 91) a KM odhadovaný medián trvania odpovede u 19 pacientov odpovedajúcich na liečbu bol 26,1 mesiacov (95 % IS: 7,9; 26,1). KM medián PFS bol 16,3 mesiacov (95 % IS: 9,2; NE) a 12-mesačná pravdepodobnosť celkového prežívania bola 84,0 % (95 % IS: 62,8; 93,7).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Alunbrigom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pľúcny karcinóm (malobunkový a nemalobunkový karcinóm) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V štúdiu 101 bol po podaní jednorazovej perorálnej dávky brigatinibu (30 – 240 mg) pacientom medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) 1 – 4 hodiny po podaní dávky. Po jednorazovej dávke v ustálenom stave bola systémová expozícia priamo úmerná dávke v rozsahu dávok 60 – 240 mg jedenkrát denne. Po opakovanom dávkovaní sa pozorovala mierna akumulácia

(geometrický priemer akumuláčného pomeru: 1,9 ku 2,4). Geometrický priemer hodnoty C_{max} brigatinibu v ustálenom stave pri dávkach 90 mg a 180 mg jedenkrát denne bol 552 a 1 452 ng/ml, v uvedenom poradí, a príslušná hodnota AUC_{0-t} bola 8 165 a 20 276 h·ng/ml, v uvedenom poradí. Brigatinib je substrátom transportných proteínov P-gp a BCRP.

U zdravých jedincov znížilo jedlo s vysokým obsahom tukov, v porovnaní so stavom nalačno cez noc, hodnotu C_{max} brigatinibu o 13 % so žiadnym účinkom na hodnotu AUC. Brigatinib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Brigatinib sa stredne (91 %) viazal na ľudské plazmatické proteíny a väzba nezávisela od koncentrácie. Pomer koncentrácie krvi ku plazme je 0,69. U pacientov, ktorým sa podal brigatinib 180 mg jedenkrát denne, bol geometrický priemer zjavného distribučného objemu (Vz/F) brigatinibu v ustálenom stave 153 l, čo naznačuje strednú distribúciu do tkanív.

Biotransformácia

In vitro štúdie preukázali, že brigatinib sa primárne metabolizuje CYP2C8 a CYP3A4 a v oveľa nižšej miere CYP3A5.

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 180 mg [^{14}C]brigatinibu zdravým jedincom boli N-demetylácia a cysteínová konjugácia dvomi hlavnými metabolickými cestami vylúčovania. V moči a stolici spoločne sa vylúčilo 48 %, 27 %, a 9,1 % rádioaktívnej dávky ako nezmenený brigatinib, N-desmetyl-brigatinib (AP26123) a cysteínový konjugát brigatinibu, v uvedenom poradí. Nezmenený brigatinib bol hlavnou rádioaktívnou zložkou v obehu (92 %) spolu s primárnym metabolitom AP26123 (3,5 %), tiež pozorovaným *in vitro*. U pacientov v ustálenom stave bola plazmatická hodnota AUV AP26123 < 10 % expozície brigatinibu. V *in vitro* bunkových a kinázových analýzach metabolit AP26123 inhiboval ALK s približne 3-násobne nižšou silou v porovnaní s brigatinibom.

Eliminácia

U pacientov, ktorým sa podával brigatinib 180 mg jedenkrát denne, bol geometrický priemer zjavného perorálneho klírens (CL/F) brigatinibu v ustálenom stave 13 l/h a medián polčas eliminácie z plazmy bol 24 h.

Primárnou cestou vylúčovania brigatinibu je vylúčovanie stolicou. U 6 zdravých mužov sa po podaní jednorazovej 180 mg perorálnej dávky [^{14}C]brigatinibu 65 % podanej dávky vylúčilo stolicou a 25 % podanej dávky sa vylúčilo močom. Nezmenený brigatinib predstavoval 41 % celkovej rádioaktivity v stolici a 86 % v moči, pričom zvyšok predstavovali metabolity.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti brigatinibu sa charakterizovali u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene (N = 9) a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha, N = 6), stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha, N = 6) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha, N = 6). Farmakokinetické vlastnosti brigatinibu boli podobné u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou (trieda B podľa Childa-Pugha) funkcie pečene. Neviazaná hodnota AUC_{0-INF} bola o 37 % vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz sú farmakokinetické vlastnosti brigatinibu podobné u pacientov s normálnou funkciou obličiek a u pacientov s miernou alebo stredne

závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 30$ ml/min.). Vo farmakokinetickej štúdií bola neviazaná hodnota AUC_{0-12h} o 94 % vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR < 30$ ml/min., $N = 6$) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek ($eGFR \geq 90$ ml/min., $N = 8$) (pozri časť 4.2).

Rasová príslušnosť a pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že rasová príslušnosť a pohlavie nemajú žiadny vplyv na farmakokinetické vlastnosti brigatinibu.

Vek, telesná hmotnosť a koncentrácie albumínu

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že telesná hmotnosť, vek a koncentrácia albumínu nemali žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti brigatinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti s brigatinibom sa identifikoval potenciál pľúcnych účinkov (zmeny frekvencie dýchania, 1 – 2-násobok ľudskej hodnoty C_{max}), kardiovaskulárnych účinkov (zmena frekvencie srdcového rytmu a krvného tlaku, 0,5-násobok ľudskej hodnoty C_{max}) a účinkov na obličky (znížená funkcia obličiek, 1 – 2,5-násobok ľudskej hodnoty C_{max}), avšak tieto štúdie nenaznačovali žiadny potenciál predĺženia intervalu QT ani účinkov na nervovú funkciu.

Nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým expozíciám a s možným významom pre klinické použitie, boli nasledujúce: gastrointestinálny systém, kostná dreň, oči, semenníky, pečeň, obličky, kosti a srdce. Tieto účinky boli vo všeobecnosti reverzibilné počas obdobia zotavovania bez podávania lieku, s dôležitou výnimkou účinkov na oči a semenníky, pri ktorých nedošlo k ich vymiznutiu.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa u opíc pri hodnotách $\geq 0,2$ krát ľudských hodnôt AUC zaznamenali pľúčne zmeny (penové alveolárne makrofágy), avšak tie boli minimálne a podobné zmenám hláseným ako základné nálezy u neliečených opíc a u týchto opíc sa nepozoroval žiadny klinický dôkaz respiračnej tiesne.

S brigatinibom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Brigatinib nebol mutagénny v *in vitro* bakteriálnom teste reverznej mutácie (Ames) ani v teste chromozómových aberácií v bunkách cicavcov, avšak mierne zvýšil počet mikrojadier v teste mikrojadier kostnej drene potkanov. Mechanizmom indukcie mikrojadier bola abnormálna segregácia chromozómov (aneugenicita) a nie klastogénny účinok na chromozómy. Tento účinok sa pozoroval pri približne päťnásobku expozície u ľudí pri dávke 180 mg jedenkrát denne.

Brigatinib môže mať negatívne účinky na mužskú fertilitu. V zvieracích štúdiách po opakovanom podávaní sa pozorovala toxicita voči semenníkom. U potkanov nálezy zahŕňali nižšiu hmotnosť semenníkov, semenných vezikúl a prostaty a testikulárnu tubulárnu degeneráciu. Tieto účinky neboli počas obdobia zotavovania reverzibilné. U opíc nálezy zahŕňali zníženú veľkosť semenníkov spolu s mikroskopickým dôkazom hypospermatogenézy. Tieto účinky boli počas obdobia zotavovania reverzibilné. Vo všeobecnosti sa tieto účinky na samčie reprodukčné orgány u potkanov a opíc vyskytovali pri expozíciách $\geq 0,2$ -násobku hodnoty AUC pozorovanej u pacientov pri dávke 180 mg jedenkrát denne. Vo všeobecných toxikologických štúdiách u potkanov a opíc sa nepozorovali žiadne zjavné nežiaduce účinky na samičie reprodukčné orgány.

V embryofetálnej vývojovej štúdií, v ktorej sa gravidným potkanom počas organogenézy podávali denné dávky brigatinibu, sa pozorovali kostrové abnormality závisiace od dávky už pri takých nízkych dávkach, ako je 0,7-násobok ľudskej expozície AUC pri dávke 180 mg jedenkrát denne. Nálezy zahŕňali úmrtnosť embryí, znížený rast plodu a kostrové zmeny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
mikrokryštalická celulóza
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny
stearan horečnatý

Obal tablety

mastenec
makrogol
polyvinylalkohol
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

3 roky

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

2 roky

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

Fľaše s okrúhlym širokým otvorom z polyetylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdielnym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s fóliovou indukčnou tesniacou vložkou obsahujúce buď 60 alebo 120 filmom obalených tabliet spolu s jednou HDPE nádobkou obsahujúcou molekulárne sitkové vysúšadlo.

Priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papierom laminovanou fóliou v škatuli obsahujúcej buď 28, 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

Fľaše s okrúhlym širokým otvorom z polyetylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdielnym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s fóliovou indukčnou tesniacou vložkou obsahujúce buď 7 alebo 30 filmom obalených tabliet spolu s jednou HDPE nádobkou obsahujúcou molekulárne sitkové vysúšadlo.

Priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papierom laminovanou fóliou v škatuli obsahujúcej buď 7 alebo 28 filmom obalených tabliet.

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

Fľaše s okrúhlym širokým otvorom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdielnym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s fóliovou indukčnou tesniacou vložkou obsahujúce 30 filmom obalených tabliet spolu s jednou HDPE nádobkou obsahujúcou molekulárne sitkové vysúšadlo.

Priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papierom laminovanou fóliou v škatuli obsahujúcej 28 filmom obalených tabliet.

Balenie na začatie liečby Alunbrig 90 mg a 180 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 2 vnútorné škatule vo vonkajšej škatuli:

- Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
1 priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papier- laminovanou fóliou, uzatvorený v škatuli obsahujúcej 7 filmom obalených tabliet.
- Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
3 priesvitné, termoformovateľné, polychlorotrifluoroetylénové (PCTFE) blistre s tepelne uzatvárateľnou, papier- laminovanou fóliou, uzatvorené v škatuli obsahujúcej 21 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacientov treba poučiť, aby nádobku s vysúšadlom nechali vo fľaši a aby vysúšadlo neprehľadali.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1264/001	60 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/002	120 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/011	28 tabliet v škatuli
EU/1/18/1264/003	56 tabliet v škatuli
EU/1/18/1264/004	112 tabliet v škatuli

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1264/005	7 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/006	30 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/007	7 tabliet v škatuli
EU/1/18/1264/008	28 tabliet v škatuli

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1264/009 30 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/010 28 tabliet v škatuli

Alunbrig balenie na začatie liečby

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabliet v škatuli

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. November 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Alunbrig na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť s príslušným vnútroštátnym orgánom na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Alunbrig uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti / opatrovníci, u ktorých sa predpokladá, že predpisujú a užívajú Alunbrig, majú prístup ku :

Výstražnej karta pacienta

- **Výstražná karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:**
 - o Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta kedykoľvek, aj v naliehavých prípadoch, že pacient užíva Alunbrig
 - o Liečba Alunbrigom môže zvýšiť riziko predčasných pľúcnych udalostí (vrátane intersticiálnej pľúcnej choroby a pneumonitídy)
 - o Signály alebo príznaky bezpečnostných problémoch a kedy je potrebné zabezpečiť pozornosť zdravotníckeho pracovníka (HCP)
 - o Kontaktné údaje spoločnosti Alunbrig

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) by mal predložiť nasledujúcu správu o klinickej štúdii štúdie fázy III AP26113-13-301 s cieľom ďalej charakterizovať účinnosť a bezpečnosť brigatinibu pri liečbe pacientov s ALK pozitívnou, v ktorej porovnáva brigatinib verzus krizotinib u pacientov s pokročilou ALK + NSCLC ktorí predtým nedostávali ALK-cielenú terapiu.	31 December 2020

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA A OZNAČENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalené tablety
120 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľa:
Neprehľadajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľa:
Alunbrig 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Vonkajšia škatuľa:
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
28 filmom obalené tablety
56 filmom obalené tablety
112 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA A OZNAČENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
7 filmom obalené tablety
30 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľa:
Neprehľadajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľa:
Alunbrig 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Vonkajšia škatuľa
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
7 filmom obalené tablety
28 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 90 mg filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.
Jedna 180 mg filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
Balenie na začatie liečby
Každé balenie obsahuje 2 škatule vo vonkajšej škatuli.
7 filmom obalené tabliet Alunbrig 90 mg
21 filmom obalené tabliet Alunbrig 180 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Užívajte len jednu tabletu denne.

Alunbrig 90 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA NA BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY – 7 TABLIET, 90 MG –
7 - DŇOVÁ LIEČBA (VRÁTANE BLUE BOXU)**

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Balenie na začatie liečby.

Každé balenie obsahuje 7 filmom obalených tabliet Alunbrigu 90 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Užívajte len jednu tabletu denne.

Alunbrig 90 mg

brigatinib

1. až 7. deň

7 tabliet Alunbrigu 90 mg

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 90 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY – 90 MG

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA NA BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY – 21 TABLIET, 180 MG
21 - DŇOVÁ LIEČBA (VRÁTANE BLUE BOXU)**

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Balenie na začatie liečby.

Každé balenie obsahuje 21 filmom obalených tabliet Alunbrigu 180 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Užívajte len jednu tabletu denne.

Alunbrig 180 mg

brigatinib

8. až 28. deň

21 tabliet Alunbrigu 180 mg

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 180 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY – 180 MG

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA A OZNAČENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľa:
Nepreháľajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1264/009 30 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľa:
Alunbrig 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Vonkajšia škatuľa
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
28 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1264/010 28 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Alunbrig a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Alunbrig
3. Ako užívať Alunbrig
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Alunbrig
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Alunbrig a na čo sa používa

Alunbrig obsahuje liečivo brigatinib, liečivo na rakovinové ochorenie, nazývané inhibítor kinázy. Alunbrig sa používa na liečbu dospelých v pokročilom štádiu **rakoviny pľúc** nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc. Podáva sa pacientom, ktorých rakovina pľúc je spôsobená abnormalitou na rakovinovom géne nazývanom kináza analplastického lymfómu (*Anaplastic-Lymphoma Kinase, ALK*).

Ako Alunbrig účinkuje

Abnormálny gén produkuje proteín známy ako kináza, ktorý stimuluje rast rakovinových buniek. Alunbrig blokuje účinok tohto neobvyklého proteínu a tým spomaľuje rast a rozširovanie rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Alunbrig

Neužívajte Alunbrig:

- ak ste **alergický** na brigatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Alunbrig alebo počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- **problémy s pľúcami alebo dýchaním**
Problémy s pľúcami, niekedy závažné, sa vyskytujú častejšie počas prvých 7 dní liečby. Príznaky môžu byť podobné príznakom rakoviny pľúc. Povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa príznakoch, vrátane nepohodlia pri dýchaní, dýchavičnosti, bolesti hrudníka, kašľa a horúčky.
- **vysoký krvný tlak**
- **pomalý srdcový tep (bradykardia).**
- **poruchy videnia:**
Povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek poruchách videnia, ktoré sa vyskytnú počas liečby, ako sú videnie zábleskov svetla, rozmazané videnie alebo ak sú vaše oči citlivé na svetlo.
- **problémy so svalmi**
Akúkoľvek neočakávanú bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov hláste svojmu lekárovi.
- **problémy s pankreasom**
- **problémy s pečeňou**
- **vysoké hladiny cukru v krvi**

Ak máte problémy s obličkami alebo ak ste na dialýze, povedzte to svojmu lekárovi.

Môže byť potrebné, aby vám lekár upravil liečbu alebo dočasne prerušil alebo natrvalo ukončil liečbu Alunbrigom. Pozri tiež začiatok časti 4.

Deti a dospelí

Alunbrig sa neskúmal u detí ani u dospelých. Liečba Alunbrigom sa neodporúča u osôb mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Alunbrig

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu ovplyvniť alebo môžu byť ovplyvnené Alunbrigom:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lieky na liečbu plesňových infekcií,
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir:** lieky na liečbu HIV infekcie,
- **klaritromycín, telitromycín, troleandomycín:** lieky na liečbu bakteriálnych infekcií,
- **mibefradil:** liek na liečbu nepravidelného srdcového rytmu a vysokého krvného tlaku,
- **nefazodón:** liek na liečbu depresie,
- **ľubovník bodkovaný:** rastlinný prípravok na liečbu depresie,
- **karbamazepín:** liek na liečbu epilepsie, epizód eufórie/depresie a určitých stavov bolesti,
- **fenobarbital, fenytoín:** lieky na liečbu epilepsie,
- **rifabutín, rifampicín:** lieky na liečbu tuberkulózy alebo niektorých iných infekcií,
- **digoxín:** liek na liečbu problémov so srdcom,
- **dabigatran:** liek proti zrážaniu krvi,
- **kolchicín:** liek na liečbu záchvatov dny,
- **pravastatín, rosuvastatín:** lieky na zníženie zvýšenej hladiny cholesterolu,
- **metotrexát:** liek na liečbu závažného zápalu kĺbov, rakoviny a kožnej choroby zvanej psoriáza,
- **sulfasalazín:** liek na liečbu závažného zápalu čreva a závažného reumatického zápalu kĺbov,
- **efavirenz, etravirín:** lieky na liečbu infekcie HIV,
- **modafinil:** liek na liečbu narkolepsie,
- **bosentan:** liek na liečbu pľúcnej hypertenzie,
- **nafcilín:** liek na liečbu bakteriálnych infekcií,

- **alfentanil, fentanyl:** lieky na liečbu bolesti,
- **kvinidín:** liek na liečbu nepravidelného srdcového rytmu,
- **cyklosporín, sirolimus, takrolimus:** lieky, ktoré potláčajú imunitný systém.

Alunbrig a jedlo a nápoje

Počas liečby sa vyhnite všetkým produktom obsahujúcim grapefruit, pretože môžu zmeniť množstvo brigatinibu v tele.

Tehotenstvo

Alunbrig sa **neodporúča** užívať počas tehotenstva, ak prínos neprevažuje riziko pre dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom o rizikách užívania Alunbrigu počas tehotenstva.

Ženy v plodnom veku, ktoré sú liečené Alunbrigom, majú zabrániť otehotneniu. Počas liečby a aspoň 4 mesiace po ukončení liečby Alunbrigom je potrebné používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu. Poradte sa so svojim lekárom ohľadne pre vás vhodných metód antikoncepcie.

Dojčenie

Počas liečby Alunbrigom **nedojčíte**. Nie je známe, či sa brigatinib vylučuje do materského mlieka a či môže ohroziť dieťa.

Plodnosť

Muži liečení Alunbrigom nemajú splodiť dieťa a majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po jej ukončení.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Alunbrig môže spôsobiť poruchy videnia, závrat alebo únavu. Ak sa u vás vyskytnú takéto prejavy, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje.

Alunbrig obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Alunbrig

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je

Jedna 90 mg tableta jedenkrát denne počas prvých 7 dní liečby, následne jedna 180 mg tableta jedenkrát denne. Nemeňte dávku bez toho, aby ste sa predtým neporadili so svojim lekárom. Váš lekár môže upraviť vašu dávku podľa vašich potrieb a na dosiahnutie novej odporúčanej dávky môže byť potrebné užívanie 30 mg tabliet.

Balenie na začatie liečby.

Na začiatku vašej liečby Alunbrigom vám váš lekár môže predpísať balenie na začatie liečby.

Spôsob používania

- Alunbrig užívajte jedenkrát denne v rovnaký čas.
- Tablety prehltnite celé, s pohárom vody. Tablety nedrvtte ani nerozpúšťajte.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Ak po užití Alunbrigu vraciate, neužívajte ďalšie tablety až do vašej ďalšej plánovanej dávky.

Neprehltajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

Ak užijete viac Alunbrigu, ako máte

Ac užijete viac tabliet, ako sa odporúča, ihneď to oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Alunbrig

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať Alunbrig

Neprestávajúce užívať Alunbrig bez toho, aby ste sa predtým neporadili s vašim lekárom.

Ac máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- **vysoký krvný tlak**
Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú bolesti hlavy, závrat, rozmazané videnie, bolesti hrudníka alebo dýchavičnosť.
- **problémy so zrakom**
Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akákoľvek bporuchy videnia, ako sú videnie zábleskov svetla, rozmazané videnie alebo ak sú vaše oči citlivé na svetlo.
Váš lekár môže ukončiť liečbu Alunbrig a odporučiť vás k očnému lekárovi.
- **zvýšená koncentrácia kreatínfosfokinázy v krvných testoch** - môže byť prejavom poškodenia svalov, ako je napríklad srdcový sval. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne akákoľvek nevysvetlená bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov.
- **zvýšené hladiny amylázy alebo lipázy v krvných testoch** - môžu byť prejavom zápalu pankreasu.
Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť hornej časti brucha, vrátane bolesti brucha zhoršujúcej sa pri jedení a bolesti, ktorá sa môže rozširovať do chrbta, strata telesnej hmotnosti alebo nevoľnosť.
- **zvýšené hladiny pečeneých enzýmov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy) v krvných testoch** - môžu byť prejavom poškodenia pečeneých buniek. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť pravej časti vášho brucha, zožltnutie kože alebo očných bielkov alebo tmavý moč.
- **zvýšená hladina cukru v krvi**
Oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite veľmi smädný, musíte močiť častejšie ako zvyčajne, ak sa cítite veľmi hladný, pociťujete žalúdočnú nevoľnosť, únavu alebo slabosť alebo zmätenosť.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- **zápal pľúc**
Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa problémy s dýchaním vrátane bolesti hrudníka, kašľa a horúčky, a to hlavne počas prvého týždňa užívania Alunbrigu, pretože to môžu byť prejavy závažných problémov s pľúcami.
- **pomalý srdcový tep**
Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť alebo pocit nepohodlia v hrudníku, zmeny srdcového tepu, závrat, točenie hlavy alebo omdlievanie.
Pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete niektoré s nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zápal pľúc (pneumonia),
- príznaky podobné nachladnutiu (infekcie horných dýchacích ciest),
- znížený počet červených krviniek (anémia),
- znížený počet bielych krviniek nazývaných neutrofily a lymfocyty v krvných testoch
- predĺžený čas zrážania krvi, ktorý sa prejavil pri testovaní aktivovaného parciálneho tromboplastínového času
- nízky počet krvných doštičiek v krvných testoch, ktorý môže zvýšiť riziko krvácania a vzniku podliatin
- zvýšená hladina inzulínu v krvi
- znížená hladina fosforu v krvi
- znížená chuť do jedla
- znížená hladina draslíka v krvi
- znížená hladina horčíka v krvi
- znížená hladina sodíka v krvi
- zvýšená hladina vápnika v krvi
- problémy so spaním (nespavosť)
- bolesť hlavy
- príznaky ako stŕpnutie, brnenie, pocit pichania, slabosť alebo bolesť rúk alebo chodidiel (periférna neuropatia)
- závrat
- kašeľ
- dýchavičnosť
- nevoľnosť
- hnačka
- zvracanie
- zápcha
- bolesť brucha (žalúdka)
- sucho v ústach
- zápal úst a pier (stomatitída)
- zvýšená hladina enzýmu nazývaného alkalická fosfatáza v krvi - môže byť prejavom nesprávnej činnosti alebo poškodenia orgánov
- vyrážka
- svrbenie kože
- bolesť kĺbov alebo svalov
- bolesti svalov alebo kostí hrudníka
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi - môže byť prejavom zníženej funkcie obličiek
- únava
- opuchy tkaniva spôsobené nadbytočnou tekutinou
- horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- poruchy pamätizmeny pocitu chuti
- rýchly srdcový tep (tachykardia)
- abnormálna elektrická aktivita srdca (predĺžený interval QT na elektrokardiograme)
- palpitácie
- tráviace ťažkosti
- plynatosť
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi - môže byť prejavom zvýšeného odbúravania tkaniva,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi,
- suchá koža,
- citlivosť na slnečné svetlo
- bolesť rúk a nôh
- stuhnutosť svalov a kĺbov
- bolesť
- bolesť a pocit nepohodlia v hrudníku,
- pokles telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zápal pankreasu, ktorý môže spôsobiť ťažkú a pretrvávajúcu bolesť brucha, spojenú s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich (pankreatitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Alunbrig

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše alebo blistra a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Alunbrig obsahuje

- Liečivo je brigatinib.
Jedna 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.
Jedna 90 mg filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.
Jedna 180 mg filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.
- Ďalšie zložky sú laktóza, monohydrát; mikrokryštalická celulóza, karboxymetylškrob A, sodná soľ; oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny; stearan horečnatý; mastenec; makrogol, polyvinylalkohol a oxid titaničitý.

Ako vyzerá Alunbrig a obsah balenia

Alunbrig filmom obalené tablety sú biele až šedobiele, oválne (90 mg a 180 mg) alebo okrúhle (30 mg). Tablety sú na vrchnej a spodnej strane vypuklé.

Alunbrig 30 mg:

- Jedna 30 mg tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.
- Filmom obalené tablety majú priemer približne 7 mm s označením „U3“ na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 90 mg:

- Jedna 90 mg tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.
- Filmom obalené tablety sú približne 15 mm dlhé s označením „U7“ na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 180 mg:

- Jedna 180 mg tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.
- Filmom obalené tablety sú približne 19 mm dlhé s označením „U13“ na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig je dostupný vo fóliových pásových baleniach (blistroch) zabalených v škatuli s:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 alebo 112 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 90 mg: 7 alebo 28 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 180 mg: 28 filmom obalenými tabletami

Alunbrig je dostupný v plastových fľašiach s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom. Každá fľaša obsahuje nádobkou s vysúšadlom a je zabalená v škatuli s:

- Alunbrig 30 mg: 60 alebo 120 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 90 mg: 7 alebo 30 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 180 mg: 30 filmom obalenými tabletami

Alunbrig je dostupný ako balenie na začatie liečby. Každé balenie obsahuje vonkajšiu škatuľu s dvoma vnútornými škatuľami obsahujúcimi:

- Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
1 umelohmotný fóliový pásik (blister) obsahujúci 7 filmom obalených tablet
- Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
3 umelohmotné fóliové pásiky (blistre) obsahujúce 21 filmom obalených tablet

Nádobku s vysúšadlom uchovávajte vo fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.