

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 30 mg filmdobletta
Alunbrig 90 mg filmdobletta
Alunbrig 180 mg filmdobletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Alunbrig 30 mg filmdobletta
30 mg brigatinibet tartalmaz filmdoblettánként.

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

Alunbrig 90 mg filmdobletta
90 mg brigatinibet tartalmaz filmdoblettánként.

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

Alunbrig 180 mg filmdobletta
180 mg brigatinibet tartalmaz filmdoblettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdobletta (dobletta).

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

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

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Alunbrig monoterápiában javallott korábban ALK inhibitorral még nem kezelt, anaplasticus lymphoma kináz (ALK) pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőkarzinómában szenvedő felnőtt betegek számára.

Az Alunbrig monoterápiában javallott korábban krizotinibbel kezelt, ALK pozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Alunbrig-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában tapasztalt orvosnak kell megkezdenie, illetve felügyelnie.

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

Adagolás

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

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

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

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

Dózismódosítás

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

Az Alunbrig dóziscsökkentési szintjeit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Az Alunbrig ajánlott dóziscsökkentési szintjei

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

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

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

2. táblázat: Az Alunbrig ajánlott dózismódosításai a mellékhatások enyhítése érdekében

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Interstitalis tüdőbetegség (ITB)/pneumonitis	1. fokozat	• Amennyiben egy adott mellékhatás a kezelés első 7 napján jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd azonos dózisszinttel folytatni, mely dózisszint nem emelhető a napi egyszeri 180 mg-os dózis fölé. • Amennyiben az ITB/pneumonitis a kezelés első 7 napját követően jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd azonos dózisszinttel kell folytatni. • Amennyiben az ITB/pneumonitis újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.
	2. fokozat	• Amennyiben az ITB/pneumonitis a kezelés első 7 napján jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatban leírt következő alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni, mely dózisszint nem emelhető a napi egyszeri 180 mg-os dózis fölé. • Amennyiben az ITB/pneumonitis a kezelés első 7 napját követően jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni. Az Alunbrig-kezelést az 1. táblázatban leírt következő alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni. • Amennyiben az ITB/pneumonitis újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.
	3. vagy 4. fokozat	• Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Hypertonia	3. fokozatú hypertonia (SBP $\geq$ 160 Hgmm vagy DBP $\geq$ 100 Hgmm, orvosi beavatkozás, egynél több vérnyomáscsökkentő gyógyszer, illetve a korábban jelzettnél intenzívebb kezelés javallott)	- Az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia el nem éri az $\leq$ 1. fokozatot (SBP < 140 Hgmm és DBP < 90 Hgmm), majd ugyanazzal a dózissal kell folytatni. - Amennyiben a 3. fokozatú hypertonia újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia a $\leq$ 1. fokozatnak megfelelő állapotba vissza nem tér, majd a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni az 1. táblázatnak megfelelően, vagy véglegesen abba kell hagyni.
	4. fokozatú hypertonia (életveszélyes következmények, sürgős orvosi beavatkozás javallt)	- Az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, amíg a hypertonia el nem éri az $\leq$ 1. fokozatot (SBP < 140 Hgmm és DBP < 90 Hgmm), majd a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni az 1. táblázatnak megfelelően vagy véglegesen abba kell hagyni. - Amennyiben a 4. fokozatú hypertonia újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.
Bradycardia (60 szívverés/perc értéknél alacsonyabb pulzusszám)	Szimptomatikus bradycardia	- Amíg a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve azt meghaladó nyugalmi pulzusszám helyre nem áll, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni. - Amennyiben egy egyidejűleg alkalmazott, ismerten bradycardiát okozó gyógyszert azonosítanak, és a kezelést leállítják, vagy annak dózisát módosítják, az Alunbrig-kezelést a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve az azt meghaladó nyugalmi pulzusszám elérését követően azonos dózissal kell folytatni. - Amennyiben egy egyidejűleg alkalmazott, ismerten bradycardiát okozó gyógyszert sem azonosítanak, az állapot kialakulásához hozzájáruló, egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres kezelést nem állítják le, vagy annak dózisát nem módosítják, az Alunbrig-kezelést az 1. táblázatnak megfelelően, a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve az azt meghaladó nyugalmi pulzusszám elérését követően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
	Életveszélyes következményekkel járó bradycardia, sürgős beavatkozás szükséges	- Amennyiben egy, az állapot kialakulásához hozzájáruló egyidejűleg alkalmazott gyógyszert azonosítanak, és a kezelést leállítják, vagy annak dózisát módosítják, az Alunbrig-kezelést a tünetekkel nem járó bradycardia vagy a 60 szívverés/perc, illetve azt meghaladó nyugalmi pulzusszám elérését követően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni az 1. táblázatnak megfelelően, amennyiben az klinikailag indokolt, gyakoribb ellenőrzés mellett. - Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni, amennyiben nem azonosítható olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, amely hozzájárulhat a bradycardia kialakulásához. - Az Alunbrig alkalmazását véglegesen abba kell hagyni, amennyiben a bradycardia ismételten jelentkezik.
CPK-aktivitás emelkedése	CPK 3. vagy 4. fokozatú emelkedése ($> 5,0 \times \text{ULN}$) ≥ 2 . fokozatú izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel	- Az Alunbrig-kezelést az emelkedett CPK-aktivitás ≤ 1. fokozatáig ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) vagy a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd ugyanazzal a dózissal kell folytatni. - Amennyiben a CPK 3. vagy 4. fokozatú emelkedése újra jelentkezik ≥ 2. fokozatú izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel, az Alunbrig-kezelést az emelkedett CPK-aktivitás ≤ 1. fokozatáig ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$), illetve a kiindulási állapot eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.
Lipáz- vagy amilázaktivitás emelkedése	Lipáz vagy amiláz 3. fokozatú emelkedése ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	- Az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni az ≤ 1. fokozat ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) vagy a kiindulási értékek eléréséig, majd ugyanazzal a dózissal kell folytatni. - Amennyiben a lipáz vagy amiláz 3. fokozatú emelkedése újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést a ≤ 1. fokozat ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), illetve a kiindulási állapot eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.
	Lipáz vagy amiláz 4. fokozatú emelkedése ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	Az Alunbrig-kezelést a ≤ 1. fokozat ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Májtoxicitás	A glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, alanin-aminotranszferáz/ALAT) vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, aszpartát-aminotranszferáz/ASAT) ≥ 3 . fokozatú emelkedése ($> 5,0 \times \text{ULN}$) $\leq 2 \times \text{ULN}$ bilirubin érték mellett	Az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek vagy az $\leq 3 \times \text{ULN}$ eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.
	A GPT (ALAT), illetve a GOT (ASAT) ≥ 2 . fokozatú emelkedése ($> 3 \times \text{ULN}$) az összbilirubin egyidejű $> 2 \times \text{ULN}$ fokozatú emelkedésével cholestasis és haemolysis nélkül	Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.
Hyperglykaemia	3. fokozat (nagyobb, mint 250 mg/dl, illetve 13,9 mmol/l) vagy annál magasabb fokozat esetén	Amennyiben az optimális gyógyszeres kezeléssel nem biztosítható a megfelelő hyperglykaemiás kontroll, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni a megfelelő hyperglykaemiás kontroll biztosításáig. A kiindulási érték elérését követően az Alunbrig-kezelést az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni, vagy véglegesen abba kell hagyni.
Látászavar	2. vagy 3. fokozat	Az Alunbrig-kezelést a 1. fokozat vagy a kiinduló értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni.
	4. fokozat	Az Alunbrig-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás
Egyéb mellékhatások	3. fokozat	- Az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd azonos dózisszinttel kell folytatni. - Amennyiben a 3. fokozatú esemény újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni, vagy véglegesen abba kell hagyni.
	4. fokozat	- Az Alunbrig-kezelést a kiindulási értékek eléréséig fel kell függeszteni, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni. - Amennyiben a 4. fokozatú esemény újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni a kiindulási értékek eléréséig, majd az 1. táblázatnak megfelelően a következő alacsonyabb dózissal kell folytatni, vagy véglegesen abba kell hagyni.
Bpm = beats per minute (szívverés percenként); CPK = Creatine Phosphokinase (kreatin-foszfokináz); DBP = diastolic blood pressure (diasztolés vérnyomás); SBP = systolic blood pressure (szisztolés vérnyomás); ULN = upper limit of normal (a normálérték felső határa)		

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pulmonalis mellékhatások

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

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

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

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

Hypertonia

Az Alunbrig-gel kezelt betegeknél hypertonia jelentkezett (lásd 4.8 pont).

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

Bradycardia

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

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

járult-e hozzá a bradycardia kialakulásához, illetve amennyiben a bradycardia újra jelentkezik, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Látászavar

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

Emelkedett kreatin-foszfokináz- (CPK) aktivitás

Az Alunbrig-gel kezelt betegeknél a CPK-aktivitás emelkedése jelentkezett (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy minden megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalomról, izomérzékenységről vagy izomgyengeségről számoljanak be. A CPK-aktivitást az Alunbrig-kezelés ideje alatt rendszeresen ellenőrizni kell. A CPK-aktivitás emelkedésének súlyosságától függően, és ha azt izomfájdalom vagy izomgyengeség kíséri, az Alunbrig-kezelést fel kell függeszteni, és a dózist ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Emelkedett hasnyálmirigy-enzim értékek

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

Hepatotoxicitás

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

Hyperglykaemia

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

Gyógyszerkölsönhatások

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

Az Alunbrig egyidejű alkalmazását erős, illetve közepesen erős CYP3A-induktorokkal kerülni kell (lásd 4.5 pont). Amennyiben a közepesen erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, az Alunbrig dózisa az egyéni toleranciának megfelelően 30 mg-onként növelhető az aktuális Alunbrig dózissal végzett 7 napos kezelés után, de legfeljebb a közepesen erős

CYP3A-induktor alkalmazásának megkezdése előtt tolerált Alunbrig-dózis kétszereséig. A közepesen erős CYP3A-induktor alkalmazásának befejezését követően az Alunbrig-kezelést a közepesen erős CYP3A-induktor alkalmazásának megkezdése előtt tolerált dózissal kell tovább folytatni.

Fényérzékenység és fotodermatózis

Napfénnel szembeni érzékenység jelentkezett Alunbrig-gel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy az Alunbrig szedése alatt, illetve a kezelés befejezését követően legalább 5 napig kerülniük kell a napon való huzamos tartózkodást. A betegek figyelmét fel kell hívni arra is, hogy kültéren viseljenek kalapot és védőruházatot, és használjanak széles spektrumú ultraibolya A (UVA)/ ultraibolya B (UVB) fényvédőkrémet és fényvédő ajakbalzsamot ($SPF \geq 30$) az esetleges napégéssel szembeni védelemért. Súlyos (3. fokozatú vagy súlyosabb) fényérzékenységi reakciók esetén az Alunbrig alkalmazását fel kell függeszteni az alapállapot helyreállásáig. A dózist ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

Termékenység

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

Laktóz

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

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a brigatinib plazmakoncentrációját

CYP3A-inhibitorok

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

A közepesen erős CYP3A-inhibitorok (pl. a diltiazem és a verapamil) egy élettani alapú farmakokinetikai modell szimulációi alapján hozzávetőlegesen 40%-kal megnövelhetik a brigatinib AUC értékét. Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén nincs szükség

az Alunbrig-dózis módosítására. Az Alunbrig közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

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

CYP2C8-inhibitorok

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

P-gp és BCRP-inhibitorok

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

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a brigatinib plazmakoncentrációját

CYP3A-induktorok

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

A közepesen erős CYP3A-induktorok egy élettani alapú farmakokinetikai modell szimulációi alapján hozzávetőlegesen 50%-kal csökkenthetik a brigatinib AUC értékét. A közepesen erős CYP3A-induktorok, ideértve többek között az efavirenzet, a modafinilt, a boszentánt, az etravirint és a nafcillint, együttes alkalmazása Alunbrig-gel kerülendő. Amennyiben a közepesen erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, az Alunbrig dózisa az egyéni toleranciának megfelelően 30 mg-onként növelhető az aktuális Alunbrig-dózissal végzett 7 napos kezelés után, de legfeljebb a közepesen erős CYP3A-induktor alkalmazásának megkezdése előtt tolerált Alunbrig-dózis kétszereséig. A közepesen erős CYP3A-induktor alkalmazásának befejezését követően az Alunbrig-kezelést a közepesen erős CYP3A-induktor alkalmazásának megkezdése előtt tolerált dózissal kell tovább folytatni.

Gyógyszerek, amelyek plazmakoncentrációját a brigatinib módosíthatja

CYP3A-szubsztrátok

A hepatocitákon elvégzett *in vitro* vizsgálatok alátámasztották, hogy a brigatinib a CYP3A4 induktora. Daganatos betegeknél a többször adagolt napi 180 mg Alunbrig dózisok midazolám (egy érzékeny CYP3A-szubsztrát) egyszeri 3 mg-os orális dózisával való együttes alkalmazásakor a midazolám C_{max} értékét 16%-kal, AUC_{0-INF} értékét 26%-kal, illetve AUC_{0-last} értékét 30%-kal csökkentette, az önmagában alkalmazott 3 mg-os orális midazolám dózishoz képest. A brigatinib csökkenti az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációit, amelyek lebontását elsősorban a CYP3A

végzi. Ezért az Alunbrig egyidejű alkalmazását szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátokkal (pl. alfentanil, fentanil, kinidin, ciklosporin, szilrolimusz, takrolimusz) kerülni kell, mivel csökkentheti azok hatásosságát.

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

Transzporter-szubsztrátok

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az Alunbrig-gel kezelt fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni, hogy nem szabad teherbe esniük a kezelés ideje alatt, az Alunbrig-gel kezelt férfiak figyelmét pedig fel kell hívni, hogy a kezelés ideje alatt tartózkodjanak a gyermeknemzéstől. A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy az Alunbrig-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követően legalább 4 hónapon keresztül hatékony nem hormonális fogamzásgátló módszert alkalmazzanak. Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes női partnerük van, a figyelmét fel kell hívni, hogy a kezelés ideje alatt és az Alunbrig utolsó dózist követően legalább 3 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak.

Terhesség

Az Alunbrig terhes nőknek történő adása esetén károsíthatja a magzatot. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az Alunbrig terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre klinikai adat. Az Alunbrig nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi azt. Amennyiben az Alunbrig-et a terhesség ideje alatt alkalmazzák, illetve ha a beteg teherbe esik a gyógyszer szedése közben, a beteget tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges veszélyekről.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Alunbrig-gel az ajánlott adagolási rendben kezelt betegeknél előforduló leggyakoribb mellékhatások ($\geq 25\%$) a következők voltak: emelkedett GOT- (ASAT), emelkedett CPK-aktivitás, hyperglykaemia, emelkedett lipázaktivitás, hyperinsulinaemia, hasmenés, emelkedett GPT- (ALAT), emelkedett amilázaktivitás, anaemia, hányinger, fáradtság, hypophosphataemia, lymphopenia, köhögés, emelkedett alkalikusfoszfátáz-aktivitás, kiütés, emelkedett APTI, myalgia, fejfájás, hypertonia, csökkent fehérvérsejtszám, nehézlégzés és hányás.

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi adatok három, az ajánlott adagolási rendben történt Alunbrig-kezeléssel végzett klinikai vizsgálat eredményeit foglalják össze, amelyekben a III. fázisú vizsgálat (ALTA 1L) előrehaladott, ALK-pozitív nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő, korábban ALK-célzott terápiában nem részesült betegeknél (N = 136), a II. fázisú vizsgálat (ALTA) ALK-pozitív nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő, korábban krizotinib-kezelés mellett progressziót mutató betegeknél (N = 110), és az I-II. fázisú vizsgálat dóziseszkalációs/expanziós vizsgálat, előrehaladott rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegeknél (N = 28). Ezekben a vizsgálatokban az Alunbrig ajánlott adagjával történő kezelés medián időtartama 21,8 hónap volt.

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

3. táblázat: Az Alunbrig-gel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások (a nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumok (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.03-as verziójának megfelelően) a 180 mg-os adagolási rend (N = 274) esetén

Szervrendszerenkénti besorolás	Gyakorisági kategória	Mellékhatások [†] minden súlyossági fok	Mellékhatások 3-4. fokozat
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Pneumonia ^{a,b} Felső légúti fertőzés	
	Gyakori		Pneumonia ^a
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia Lymphopenia Megnövekedett APTI Csökkent fehérvérsejtszám Csökkent neutrofilszám	Lymphopenia
	Gyakori	Csökkent vérlemezkeszám	Megnövekedett APTI Anaemia
	Nem gyakori		Csökkent neutrofilszám

Szervrendszeren- kénti besorolás	Gyakorisági kategória	Mellékhatások [†] minden súlyossági fok	Mellékhatások 3-4. fokozat
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyperglykaemia Hyperinsulinaemia ^c Hypophosphataemia Hypomagnesaemia Hypercalcaemia Hyponatraemia Hypokalaemia Étvágycsökkenés	
	Gyakori		Hypophosphataemia hyperglykaemia Hyponatraemia Hypokalaemia Étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Álmatlanság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás ^d Perifériás neuropathia ^e Szédülés	
	Gyakori	Memóriazavar Az érzés zavara	Fejfájás ^d Perifériás neuropathia ^e
	Nem gyakori		Szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Látászavar ^f	
	Gyakori		Látászavar ^f
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bradycardia ^g QT-megnyúlás az EKG-n Tachycardia ^h Szívdobogásérzés	QT-megnyúlás az EKG-n
	Nem gyakori		Bradycardia ^g
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertonia ⁱ	Hypertonia ⁱ
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés Nehézlégzés ^j	
	Gyakori	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Nehézlégzés ^j

Szervrendszeren- kénti besorolás	Gyakorisági kategória	Mellékhatások[†] minden súlyossági fok	Mellékhatások 3-4. fokozat
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipázaktivitás Hasmenés Emelkedett amilázaktivitás Hányinger Hányás Hasi fájdalom ^l Székrekedés Stomatitis ^m	Emelkedett lipázaktivitás
	Gyakori	Szájszárazság Emésztési zavar Fokozott bélgázképződés	Emelkedett amilázaktivitás Hányinger Hasi fájdalom ^l Hasmenés
	Nem gyakori	Hasnyálmirigy-gyulladás	Hányás Stomatitis ^m Emésztési zavar Hasnyálmirigy-gyulladás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett GOT- (ASAT) aktivitás Emelkedett GPT- (ALAT) aktivitás Emelkedett alkalikusfoszfataz-aktivitás	
	Gyakori	Emelkedett laktát-dehidrogenázaktivitás Hyperbilirubinaemia	Emelkedett GPT- (ALAT) aktivitás Emelkedett GOT- (ASAT) aktivitás Emelkedett alkalikusfoszfataz-aktivitás
	Nem gyakori		Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés ⁿ Bőrviszketés ^o	
	Gyakori	Száraz bőr Fényérzékenységi reakció ^p	Kiütés ⁿ Fényérzékenységi reakció ^p
	Nem gyakori		Száraz bőr Bőrviszketés ^o
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Emelkedett CPK-aktivitás a vérben Myalgia ^q Ízületi fájdalom	Emelkedett CPK-aktivitás a vérben
	Gyakori	Mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom Végtagfájdalom Az izmok és az ízületek merevsége	
	Nem gyakori		Végtagfájdalom Mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom Myalgia ^q
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett szérumkreatinin- szint	

Szervrendszeren-kénti besorolás	Gyakorisági kategória	Mellékhatások [†] minden súlyossági fok	Mellékhatások 3-4. fokozat
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság ^r Ödéma ^s Láz	
	Gyakori	Nem szív eredetű mellkasi fájdalom Mellkasi diszkomfort Fájdalom	Fáradtság ^r
	Nem gyakori		Láz Ödéma ^s Nem szív eredetű mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett koleszterinszint a vérben ^t Testtömegcsökkenés	
	Nem gyakori		Testtömegcsökkenés

[†] A kémiai és laboratóriumi elváltozásokkal kapcsolatos gyógyszer mellékhatás kifejezések gyakorisága a kiinduló értéktől eltérő, kóros laboratóriumi értékek gyakoriságai alapján lettek meghatározva.

^a Az atípusos pneumóniát, a pneumóniát, aspirációs pneumóniát, Cryptococcus által okozott pneumóniát, alsó légúti fertőzést, vírusos alsólégúti fertőzést, tüdőfertőzést foglalja magában

^b 5. fokozatú eseményeket foglal magában

^c Fokozat nem értelmezhető

^d A fejfájást, a sinus eredetű fejfájást, a fejet érintő kellemetlen érzést, a migrént, a tenziós fejfájást foglalja magában

^e A paraesthesiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, dysaesthesiát, hyperaesthesiát, hypaesthesiát, neuralgiát, perifériás neuropathiát, neurotoxicitást, perifériás motoros neuropathiát, polyneuropathiát, égő érzést, post-herpeticus neuralgiát foglalja magában

^f A megváltozott mélységélesség érzékelést, cataractát, szerzett színvaktságot, diplopiát, zöldhályogot, glaucomát, macula oedemát, fényérzékenységet, photopsiát, retina oedemát, homályos látást, csökkent látásélességet, látótérkiesést, látáskárosodást, üvegtest-leválást, üvegtesti homályt, amaurosis fugaxot (átmeneti, egyoldali látászavar) foglalja magában

^g A bradycardiát, sinus bradycardiát foglalja magában

^h A sinus tachycardiát, a tachycardiát, a pitvari tachycardiát és az emelkedett pulzusszámot foglalja magában

ⁱ Az emelkedett vérnyomást, a diasztolés hypertóniát, a hypertóniát és a szisztolés hypertóniát foglalja magában

^j A dyspnoét, terhelésre jelentkező dyspnoét foglalja magában

^k Az intersticiális tüdőbetegséget, pneumonitist foglalja magában

^l A hasi kellemetlen érzést, hasi puffadást, hasi fájdalmat, alhasi fájdalmat, felhasi fájdalmat, epigastriális kellemetlen érzést foglalja magában

^m A stomatitis aphthosát, stomatitist, aftás fekélyeket, a száj kifeléyesedését, a szájnyálkahártyán előforduló hólyagképződést foglalja magában

ⁿ A dermatitis acneiformis, erythemát, exfoliatív bőrkiütést, kiütést, erythemás kiütést, maculás bőrkiütést, makulopapuláris bőrkiütést, papulás bőrkiütést, viszkető bőrkiütést, pustulás bőrkiütést, dermatitist, allergiás dermatitist, kontakt dermatitist, generalizált erythemát, follicularis kiütést, csalánkiütést, gyógyszerkiütést, toxikus bőrkiütést foglalja magában

^o A bőrvizketést, az allergiás viszketést, a generalizált viszketést, a genitális viszketést és a vulvovaginalis viszketést foglalja magában

^p A fényérzékenységi reakciókat, a polimorf fénykiütést és a fotodermatitist foglalja magában

^q A mozgásszervi eredetű fájdalmat, myalgiát, izomgörcsöt, izommerevséget, izomrángást, mozgásszervi eredetű kellemetlen érzést foglalja magában

^r Astheniát, fáradtságot foglalja magában

^s A szemhéj oedemát, az arcoedemát, perifériás oedemát, periorbitalis oedemát, arcduzzanatot, generalizált oedemát, perifériás duzzanatot, angiooedemát, ajakduzzanatot, periorbitalis duzzanatot, bőrduzzanatot, szemhéjduzzanatot foglalja magában

^t Az emelkedett koleszterin vérszintet és a hypercholesterinemiát foglalja magában

Kiemelt mellékhatások leírása

A pulmonális mellékhatások

Az ALTA 1L vizsgálatban a betegek 2,9%-ánál jelentkezett bármely fokozatú ITB/pneumonitis már a kezelés megkezdésekor (8 napon belül), 3-4. fokozatú ITB/pneumonitis a betegek 2,2%-ánál fordult elő. Halálos kimenetelű ITB/pneumonitis nem fordult elő. Ezenfelül a betegek 3,7%-nál jelentkezett a kezelés során a későbbiekben pneumonitis.

Az ALTA vizsgálatban a betegek 6,4%-ánál jelentkezett különböző fokozatú, a pulmonális mellékhatás, többek között ITB/pneumonitis, tüdőgyulladás és nehézlégzés már a kezelés megkezdésekor (9 napon belül, a mellékhatások jelentkezéséig átlagosan eltelt idő: 2 nap); a betegek 2,7%-ánál 3-4. fokozatú, pulmonális mellékhatás jelentkezett, és 1 beteg (0,5%) halálos kimenetelű tüdőgyulladást kapott. Az 1-2. fokozatú pulmonális mellékhatások megjelenését követően az Alunbrig-kezelést felfüggesztették, majd újraindították, illetve csökkentették az Alunbrig dózisát. A korai pulmonális mellékhatások egy emelkedő gyógyszeradagolású vizsgálatban is jelentkeztek a betegeknél (N = 137) (101. vizsgálat), három halálos kimenetelű esetet is ideértve (hypoxia, akut respirációs distressz szindróma és tüdőgyulladás). Ezenfelül az ALTA vizsgálatban a betegek 2,3%-nál a kezelés során a későbbiekben pneumonitis jelentkezett, mely betegek közül 2 betegnek 3. fokozatú pneumonitise volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idősek

Korai pulmonális mellékhatásokat jelentettek a ≥ 65 éves betegek 10,1%-ánál, szemben a < 65 éves betegek 3,1%-ával.

Hypertonia

Hypertóniát az Alunbrig-gel kezelt betegek 30%-ánál jelentettek 180 mg-os adagolási rend esetén, ahol a betegek 11%-a 3. fokozatú hypertóniában szenvedett. A 180 mg-os adagolás rend esetében a hypertonia miatti dóziscsökkentés az esetek 1,5%-nál fordult elő. Az átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomás idővel minden betegnél emelkedett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bradycardia

Bradycardiát az Alunbrig-gel kezelt betegek 8,4%-ánál jelentettek a 180 mg-os adagolási rend mellett.

Percenként 50 szívverés alatti pulzusszámot a 180 mg-os adagolási rend mellett a betegek 8,4%-ánál jelentettek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Látászavar

A 180 mg-os adagolási rend mellett mellékhatásként látászavarról számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 14%-ánál. Ezek közül három, 3. fokozatú mellékhatást (1,1%) jelentettek, beleértve a makula ödémát és a szürkehályogot.

A dózis csökkentése látászavar miatt két betegnél (0,7%) fordult elő a 180 mg-os adagolási rend mellett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Perifériás neuropathia

A 180 mg-os adagolási rend mellett perifériás neuropathiáról a betegek 20%-ánál számoltak be. A betegek 33%-a valamennyi perifériás neuropathiás mellékhatás esetében javulást mutatott. A perifériás neuropathia mellékhatás átlagos időtartama 6,6 hónap, maximális időtartama 28,9 hónap volt.

Emelkedett kreatin-foszfokináz-(CPK) aktivitás

Az ALTA 1L és az ALTA vizsgálatban a 180 mg-os adagolási rend mellett a CPK-aktivitás emelkedéséről számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 64%-ánál. A CPK-aktivitás 3-4. fokozatú emelkedésének előfordulása 18% volt. A CPK-aktivitás emelkedéséig átlagosan 28 nap telt el.

A dózis csökkentése a 180 mg-os adagolási rend mellett az emelkedett CPK-aktivitás miatt a betegek 10%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Emelkedett hasnyálmirigyenzim-aktivitás

A 180 mg-os adagolási rend mellett az amiláz- és a lipáz-aktivitás emelkedéséről számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 47%-a, illetve 54%-ánál. A 3. és 4. fokozatú emelkedés az amiláz esetében 7,7%, a lipáz esetében pedig 15% volt. Az amilázaktivitás emelkedéséig eltelt átlagos idő 16 nap, a lipázaktivitás emelkedéséig eltelt idő 29 nap volt.

A dózis csökkentése a 180 mg-os adagolási rend mellett az emelkedett lipáz- és amilázaktivitás miatt a betegek 4,7%-a, illetve 2,9%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Emelkedett májenzim-aktivitás

180 mg-os adagolási rend mellett a GPT- (ALAT) és a GOT- (ASAT) aktivitás emelkedéséről számoltak be az Alunbrig-gel kezelt betegek 49%-a, illetve a 68%-ánál. A 3. és 4. fokozatú aktivitás-emelkedés a GPT (ALAT) esetében 4,7%, a GOT (ASAT) esetében pedig 3,6% volt.

A 180 mg-os adagolási rend alkalmazásakor az emelkedett GPT- (ALAT) aktivitás miatt a betegek 0,7%-ánál, az emelkedett GOT- (ASAT) aktivitás miatt pedig 1,1%-uknál került sor a dózis csökkentésére (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hyperglykaemia

A betegek 61%-a tapasztalt hyperglykaemiát. Három fokozatú hyperglykaemia a betegek 6,6%-ánál jelentkezett.

Egyetlen betegnél sem kellett dózist csökkenteni a hyperglykaemia miatt.

Fényérzékenység és fotodermatózis

Egy összevont elemzés, amely hét különböző klinikai vizsgálatból 804 olyan beteg adatait foglalta magába, akiket különböző adagolási séma szerint kezeltek Alunbrig-gel, azt mutatta, hogy fényérzékenységről és fotodermatózisról a betegek 5,8%-ánál számoltak be, melyből 3. vagy 4. fokozatú a betegek 0,7%-ánál fordult elő. Dóziscsökkentésre a betegek 0,4%-ánál volt szükség (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Az Alunbrig-túlادagolásnak nincs speciális antidótuma. Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani az esetleges mellékhatások megjelenése miatt (lásd 4.8 pont), és megfelelő szupportív terápiát kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC kód: L01ED04

Hatásmechanizmus

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

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

Szív-elektrofiziológia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

ALTA 1L

Az Alunbrig biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált (1:1), nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban (ALTA 1L) vizsgálták 275 felnőtt, előrehaladott ALK-pozitív nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegnél, akik korábban nem kaptak ALK-célzott terápiát. A beválogatási kritériumok olyan betegek bevonását tették lehetővé, akiknél egy helyi, általános kezelési vizsgálat alapján ALK-átrendeződést dokumentáltak, és ECOG teljesítmény státuszuk 0-2 volt. Engedélyezett volt legfeljebb 1 korábbi kemoterápia lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegség esetén. Beválaszthatók voltak olyan neurológiailag stabil betegek, akiknél kezelt vagy nem kezelt központi idegrendszeri metasztázis állt fenn, beleértve a leptomeningealis metasztázisokat. Kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében intersticiális tüdőbetegség, gyógyszer által kiváltott pneumonitis vagy sugárzásos pneumonitis szerepelt.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési csoportokba: Alunbrig 180 mg-os napi dózisban, amit egy 7 napon keresztül tartó, napi egyszeri 90 mg-os bevezető dózis előz meg (N = 137), vagy pedig naponta kétszer 250 mg krizotinib *per os* (N = 138). A randomizált betegeket az agyi metasztázisok (fennálló, nem fennálló) és a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségre korábban alkalmazott kemoterápia (igen, nem) alapján csoportosították.

A krizotinib-karon lévő betegeknek, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták, felajánlották az Alunbrig-kezelésre való áttérést. Az összesen 121 betegből, akiket a krizotinib-karba randomizáltak, és a végső elemzéskor abbahagyták a vizsgálati kezelést, 99 (82%) beteg kapott folytatásként ALK tirozin-kináz-inhibitorokat (TKI-kat). A krizotinib-karba randomizált 80 (66%) beteg ezt követően Alunbrig-kezelést kapott, ahogy az a 65 (54%) beteg is, akik áttértek a másik karba.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival, rövid. PFS) volt a RECIST v1.1-nek (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) megfelelően, egy vakosított független felülvizsgáló bizottság (Blinded Independent Review Committee, rövid. BIRC) értékelése alapján. A vizsgálat további végpontjai között szerepelt a BIRC által értékelt, megerősített objektív válaszarány (objective response rate, rövid. ORR); a terápiás válasz időtartama (duration of response, rövid. DOR); a válaszadásig eltelt idő; a betegség megfékezésének aránya (disease control rate, rövid. DCR); az intrakraniális ORR; az intrakraniális PFS és az intrakraniális DOR. A vizsgáló orvos által értékelt végpontok közé tartozott a PFS és a teljes túlélés.

A demográfiai és a betegségre vonatkozó kiindulási jellemzők az ALTA 1L vizsgálatban a következők voltak: az átlagéletkor 59 év volt (27-89 éves tartományban; a betegek 32%-a 65 éves vagy annál idősebb volt), 59% fehér bőrű és 39% ázsiai, 55% nő, 39% ECOG PS 0 és 56% ECOG PS 1, 58% soha nem dohányzó, 93% IV. stádiumú, 96% adenokarcinóma szövettanú, 30% központi idegrendszeri metasztázis a kiinduláskor, 14% kapott korábban agyi sugárkezelést és 27% kapott korábban kemoterápiát. A mellkason kívüli metasztázisok előfordulási helye az agy (a betegek 30%-a), a csont (a betegek 31%-a) és a máj (a betegek 20%-a) volt. A relatív dózisszintenzitás mediánja Alunbrig esetében 97%, krizotinib esetében 99% volt.

A 11 hónapos medián utánkövetési időtartamnál az Alunbrig-kezelési karon elvégzett elsődleges elemzés során az ALTA 1L vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, jelezve a BIRC által értékelt PFS statisztikailag szignifikáns javulását.

A 24,9 hónapos medián utánkövetési időtartamnál az Alunbrig-kezelési karon 2019. június 28-i záró dátummal protokoll szerinti időközi elemzést végeztek. A BIRC által értékelt PFS a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban 24 hónap volt az Alunbrig-karon, illetve 11 hónap a krizotinib-karon ($HR = 0,49$ [95%-os CI (0,35; 0,68)], $p < 0,0001$).

A protokoll szerinti végső elemzés eredményeit, amely esetében az utolsó beteg utolsó kapcsolatfelvételi dátuma 2021. január 29. volt, és amelyet az Alunbrig-karon 40,4 hónapos medián utánkövetési időtartammal végeztek el, az alábbi táblázat szemlélteti.

4. táblázat: Az ALTA IL vizsgálat hatásossági eredményei (ITT populáció)

Hatásossági paraméter	Alunbrig N = 137	Krizotinib N = 138
Utánkövetés időtartamának mediánértéke (hónap) ^a	40,4 (tartomány: 0,0-52,4)	15,2 (tartomány: 0,1-51,7)
Elsődleges hatásossági paraméterek		
PFS (BIRC)		
Eseményeket tapasztaló betegek száma, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Progresszív betegség, n (%)	66 (48,2%) ^b	88 (63,8%) ^c
Halálozás, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediánérték (hónap) (95%-os CI)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,48 (0,35;0,66)	
Lograng p-érték ^d	< 0,0001	
Másodlagos hatásossági paraméterek		
Megerősített objektív válaszarány (BIRC)		
Responderek, n (%) (95%-os CI)	102 (74,5%) (66,3; 81,5)	86 (62,3%) (53,7; 70,4)
p-érték ^{d,e}	0,0330	
Teljes válasz, %	24,1%	13,0%
Részleges válasz, %	50,4%	49,3%
Megerősített válasz időtartama (BIRC)		
Mediánérték (hónap) (95%-os CI)	33,2 (22,1; NB)	13,8 (10,4; 22,1)
Teljes túlélés^f		
Események száma, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Mediánérték (hónap) (95%-os CI)	NB (NB; NB)	NB (NB; NB)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,81 (0,53; 1,22)	
Lograng p-érték ^d	0,3311	
Teljes túlélés 36 hónapnál	70,7%	67,5%

BIRC = vakosított független felülvizsgáló bizottság; NB = nem becsülhető meg; CI = konfidenciaintervallum

A táblázatban feltüntetett eredmények a végső hatásossági elemzésen alapulnak, amely esetében az utolsó beteg utolsó kapcsolatfelvételi időpontja 2021. január 29. volt.

^a Az utánkövetés teljes időtartama a teljes vizsgálat esetében

^b 3 olyan beteget is beleszámolva, akik palliatív agyi sugárkezelést kaptak

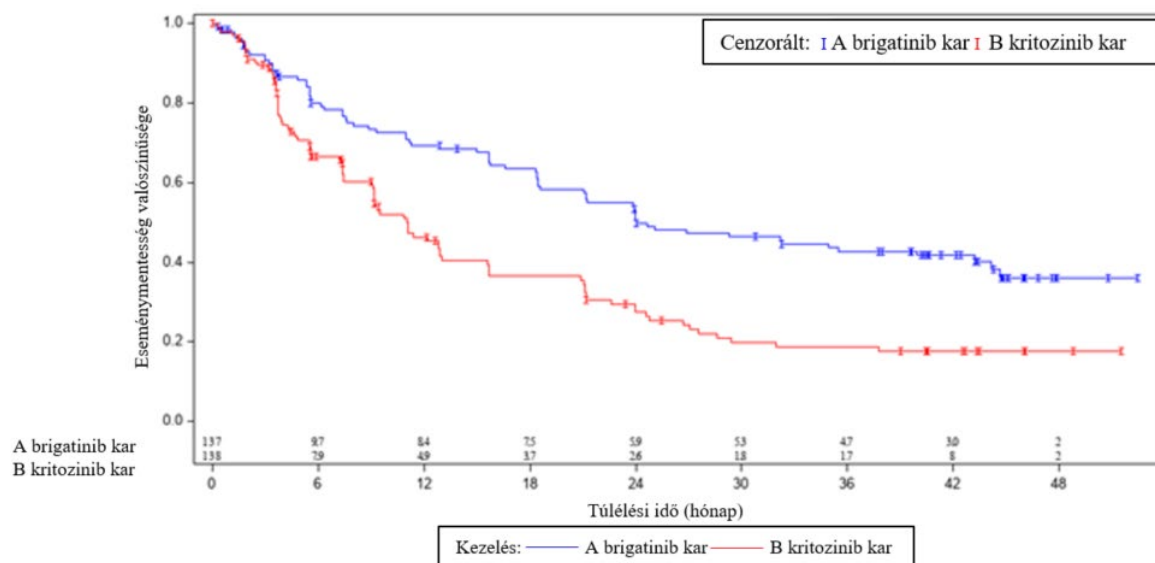
^c 9 olyan beteget is beleszámolva, akik palliatív agyi sugárkezelést kaptak

^d Stratifikálva a kiinduláskori izolált központi idegrendszeri metasztázisok megléte, valamint a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegség esetén alkalmazott korábbi kemoterápia alkalmazása szerint, a lograng-próbához, illetve a Cochran-Mantel-Haenszel-próbához

^e Cochran-Mantel-Haenszel-próbából

^f A krizotinib-karon lévő betegeknek, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták, felajánlották az Alunbrig-kezelésre való áttérés lehetőségét.

1. ábra: A BIRC által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéje az ALTA 1L vizsgálatban



Az ezen az ábrán szereplő eredmények a végső hatásossági analízisen alapulnak, amely esetében az utolsó beteg utolsó kapcsolatfelvételi időpontja 2021. január 29. volt.

Az 5. táblázat összefoglalja az intrakraniális hatásosság BIRC általi értékelését a RECIST v1.1-nek megfelelően a kiinduláskor bármilyen agyi metasztázissal rendelkező betegeknél és a mérhető agyi metasztázissal (≥ 10 mm legnagyobb átmérő) rendelkező betegeknél.

5. táblázat: A BIRC által értékelt intrakraniális hatásosság az ALTA 1L vizsgálat betegeinél

Hatásossági paraméter	Kiinduláskor mérhető agyi metasztázissal rendelkező betegek	
	Alunbrig N = 18	Krizotinib N = 23
Megerősített intrakraniális objektív válaszarány		
Responderek, n (%) (95%-os CI)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
p-érték ^{a,b}	0,0014	
Teljes válasz %	27,8%	0,0%
Részleges válasz %	50,0%	26,1%
Megerősített intrakraniális válasz időtartama^c		
Mediánérték (hónap) (95%-os CI)	27,9 (5,7; NB)	9,2 (3,9; NB)
	Kiinduláskor bármilyen agyi metasztázissal rendelkező betegek	
	Alunbrig N = 47	Krizotinib N = 49
Megerősített intrakraniális objektív válaszarány		
Responderek, n (%) (95%-os CI)	31 (66,0%) (50,7; 79,1)	7 (14,3%) (5,9; 27,2)
p-érték ^{a,b}	< 0,0001	
Teljes válasz %	44,7%	2,0%
Részleges válasz %	21,3%	12,2%
Megerősített intrakraniális válasz időtartama^c		
Mediánérték (hónap) (95%-os CI)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NB)
Intrakraniális PFS^d		
Eseményeket tapasztaló betegek száma, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Progresszív betegség, n (%)	27 (57,4%) ^e	32 (65,3%) ^f
Halálozás, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Mediánérték (hónap) (95%-os CI)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,29 (0,17; 0,51)	
Lograng p-érték ^a	< 0,0001	

CI = konfidenciaintervallum; NB = nem becsülhető meg

A táblázatban feltüntetett eredmények a végső hatásossági elemzésen alapulnak, amely esetében az utolsó beteg utolsó kapcsolatfelvételi időpontja 2021. január 29. volt.

^a Stratifikálva a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegség esetén alkalmazott korábbi kemoterápia alkalmazása szerint, a lograng-próbához, illetve a Cochran-Mantel-Haenszel-próbához

^b Cochran-Mantel-Haenszel-próbából

^c Az első megerősített intrakraniális válasz dátumától az intrakraniális betegségprogresszió (új intrakraniális léziók, intrakraniális céllezió átmérőjének növekedése $\geq 20\%$ a nadirtól számítva, vagy intrakraniális nem cél léziók egyértelmű progressziója) vagy a halálozás vagy a cenzorálás dátumáig mérve

^d A randomizálás dátumától az intrakraniális betegségprogresszió (új intrakraniális léziók, intrakraniális céllezió átmérőjének növekedése $\geq 20\%$ a nadirtól számítva, vagy intrakraniális nem cél léziók egyértelmű progressziója) vagy a halálozás vagy a cenzorálás dátumáig mérve

^e 1 olyan beteget is beleszámolva, aki palliatív agyi sugárkezelést kapott

^f 3 olyan beteget is beleszámolva, akik palliatív agyi sugárkezelést kaptak

ALTA

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

áttétes betegek is. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében intersticiális tüdőbetegség vagy gyógyszer által kiváltott pneumonitis szerepelt, kizárták.

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

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

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

Az ALTA elemzés hatásossági eredményeit a 6. táblázat összegzi, a Kaplan-Meier (KP) görbét a vizsgáló által értékelt PFS-re vonatkozóan pedig a 2. ábra szemlélteti.

6. táblázat: Az ALTA vizsgálat hatásossági eredményei (ITT populáció)

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

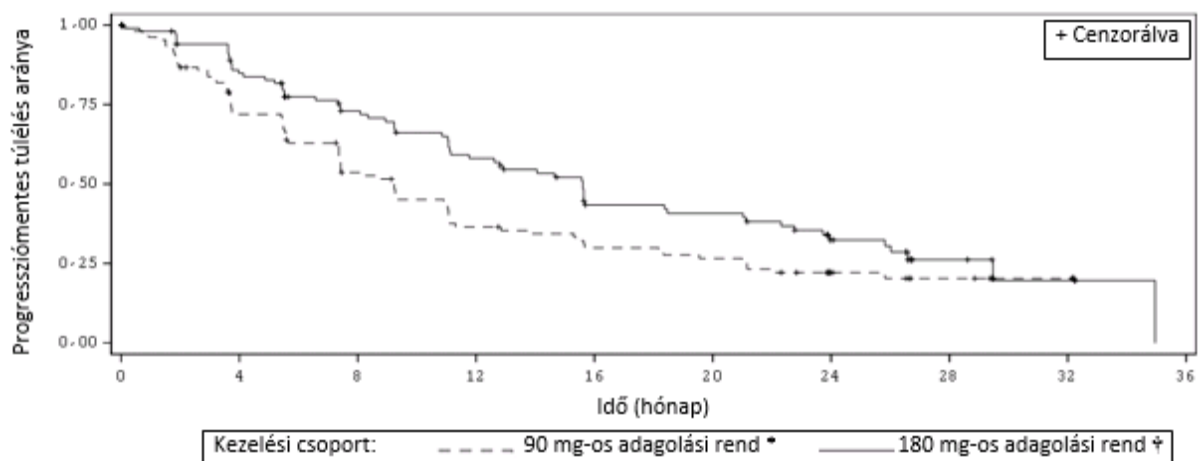
CI = konfidenciaintervallum; NB = nem becsülhető meg; NÉ = nem értelmezhető

*Adagolási rend: naponta egyszer 90 mg

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

‡A vizsgáló által értékelt ORR konfidenciaintervallum 97,5%, az IRC által értékelt ORR konfidenciaintervalluma 95%

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



Rövidítések: ITT = Intent-to-treat (beválasztás szerinti)

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

*Adagolási rend: naponta egyszer 90 mg

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

Az intrakraniális ORR és az intrakraniális válasz IRC általi értékelését az ALTA vizsgálatban részt vevő, kiinduláskor mérhető agyi metasztázisokkal rendelkező (≥ 10 mm legnagyobb átmérő) betegeknél a 7. táblázat összegzi.

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

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

%CI = konfidenciaintervallum NB = nem becsülhető meg

*Adagolási rend: naponta egyszer 90 mg

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

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

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

101. vizsgálat

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

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

Eloszlás

A brigatinib közepes mértékben kötődött (91%) a humán plazma fehérjékhez, mely kötődés nem volt koncentrációfüggő. A plazma-vér koncentráció aránya 0,69. A napi egyszeri 180 mg brigatinib-kezelésben részesülő betegeknek a brigatinib látszólagos eloszlási térfogatának mértani közepe (V_z) dinamikus egyensúlyi állapotban 307 l volt, ami közepes mértékű szöveti eloszlásra utal.

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

A naponta egyszer 180 mg brigatinib kezelésben részesülő betegeknek a brigatinib látszólagos orális clearancének mértani átlaga (CL/F) dinamikus egyensúlyi állapotban 8,9 l/h volt, a medián plazma eliminációs felezési idő pedig 24 h.

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

Rassz és nem

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

Életkor, testtömeg és albuminkoncentrációk

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Az állatoknál a klinikai alkalmazáshoz lehetőség szerint hasonló körülmények között, a klinikai expozíciós szinttel megegyező expozíciós szinten megfigyelt mellékhatások a következők voltak: gasztrointesztinális rendszer, csontvelő, szem, here, máj, vese, csont és szív. Ezek a mellékhatások

általában reverzibilisek voltak az adagolás nélküli gyógyulási időszakban, ami alól azonban kivételt képeztek a szemmel és a herékkel kapcsolatos mellékhatások, amelyek esetében a gyógyulás elmaradt.

Ismételt adagolású toxicitásvizsgálatokban tüdőelváltozásokat (habos alveoláris makrofágok) figyeltek meg majmokban a humán $AUC \geq 0,2$ -szerese esetében; azonban ezek az elváltozások minimálisak voltak, és megegyeztek a korábban kezelésben nem részesülő majmok eredményeivel, ezekenél a majmokban a respiratorikus distressz klinikailag nem volt bizonyítható.

Karcinogenitási vizsgálatokat a brigatinibbel nem végeztek.

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú)

Hidrofób koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonata

Talkum

Makrogol

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem releváns.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alunbrig 30 mg filmtabletta

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

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

Alunbrig 90 mg filmtabletta

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

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

Alunbrig 180 mg filmtabletta

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

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

Kezelési kezdőcsomag Alunbrig 90 mg és 180 mg filmtabletta

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Alunbrig 30 mg filmdoboz

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

Alunbrig 90 mg filmdoboz

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

Alunbrig 180 mg filmdoboz

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

Alunbrig kezelési kezdőcsomag

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 22.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. július 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

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

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
Írország

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Nem releváns.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 30 mg filmtabletta
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 filmtabletta
120 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső kartondoboz:
Alunbrig 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső kartondoboz:
PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 30 mg filmdoboz
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg brigatinibet tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz
28 filmdoboz
56 filmdoboz
112 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Alunbrig 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 30 mg filmtabletta
brigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmtabletta
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
7 filmtabletta
30 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Külső kartondoboz:
Alunbrig 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső kartondoboz
PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmdoboz
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg brigatinibet tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz
7 filmdoboz
28 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Alunbrig 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmtabletta
brigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmtabletta
Alunbrig 180 mg filmtabletta
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.
180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

Minden csomag tartalmaz két dobozt egy külső kartondobozban.

7 db Alunbrig 90 mg filmtabletta

21 db Alunbrig 180 mg filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

Naponta egy tablettát vegyen be.

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1264/012 7 × 90 mg + 21 × 180 mg tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmtabletta
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

Minden csomag 7 db Alunbrig 90 mg filmtablettát tartalmaz.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

Naponta egy tablettát vegyen be.

1-7. napig

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1264/012 7 × 90 mg + 21 × 180 mg tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – TERÁPIÁS KEZDŐCSOMAG – 90 MG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 90 mg filmtabletta
brigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 180 mg filmtabletta
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

Minden csomag 21 db Alunbrig 180 mg filmtablettát tartalmaz.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

Naponta egy tablettát vegyen be.

8-28. napig

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1264/012 7 × 90 mg + 21 × 180 mg tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alunbrig 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – KEZELÉSI KEZDŐCSOMAG – 180 MG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 180 mg filmtabletta
brigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S. (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 180 mg filmdoboz
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg brigatinibet tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz
30 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orális alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1264/009 30 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Külső kartondoboz:
Alunbrig 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Külső kartondoboz
PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Alunbrig 180 mg filmtabletta
brigatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg brigatinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
28 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1264/010 28 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Alunbrig 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alunbrig 180 mg filmtabletta
brigatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharma A/S (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

Hogyan hat az Alunbrig?

Az abnormális gén olyan kóros fehérjét termel, amit kináznak hívnak, és ami stimulálja a daganatsejtek növekedését. Az Alunbrig ennek a fehérjének a működését gátolja, és így lassítja a tüdőrák növekedését és terjedését.

2. Tudnivalók az Alunbrig szedése előtt

Ne szedje az Alunbrig filmtablettát

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- **tüdőbetegség vagy légzési problémák**
A tüdővel kapcsolatos, egyes esetekben súlyos panaszok, a kezelés első 7 napján gyakoribbak. A tünetek hasonlíthatnak a tüdőrák tüneteihez. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnél

új tünetek jelentkeznek vagy tünetei súlyosbodnak, beleértve a légzési diszkomfortérzést, a nehézlégzést, a mellkasi fájdalmat, a köhögést és a lázat is.

- **magas vérnyomás**
- **alacsony pulzusszám (bradikardia)**
- **látászavar**
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a kezelés ideje alatt Önnél bármilyen látászavar jelentkezik, pl: szikralátás, homályos látás, illetve fény hatására jelentkező szemfájdalom.
- **izomproblémák**
Minden megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalomról, izomérzékenységről vagy izomgyengeségről számoljon be kezelőorvosának.
- **hasnyálmirigy-problémák**
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a has felső részén fájdalmat érez (beleértve az olyan hasi fájdalmat, amely evés hatására súlyosbodik és esetleg a hát felé kisugárzik), ha fogyást tapasztal vagy hányingere van.
- **májproblémák**
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyomortájék jobb oldalán fájdalmat érez, ha bőrének vagy a szemfehérjének sárga elszíneződését észleli, vagy sötét színű a vizelete.
- **magas vércukorszint**
- **napfénnel szembeni érzékenység**
A kezelés ideje alatt és az utolsó adag után még legalább 5 napig csak korlátozott ideig tartózkodjon a napon. Ha a napon tartózkodik, viseljen kalapot, védőruhát, és vigyen fel 30-as vagy annál magasabb védőfaktorú (SPF), széles spektrumú ultraibolya A (UVA)/ ultraibolya B (UVB) fényvédő krémet és fényvédő ajakbalzsamot. Ezek segítik megvédeni az esetleges napégéstől.

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnek vesebetegsége van, vagy művesekezelésben részesül. A veseproblémák tünetei között szerepelhet a hányinger, a vizelet mennyiségének vagy az ürítés gyakoriságának megváltozása, illetve a rendellenes vörzsgátlási eredmények (lásd a 4. pontot).

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az Alunbrig

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

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

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** gombafertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir:** HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **nefazodon:** depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **közönséges orbáncfű:** depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény
- **karbamazepin:** epilepszia, euphoriás/depressziós epizódok és bizonyos fájdalmak kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **fenobarbitál, fenitoin:** epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **rifabutin, rifampicin:** tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **digoxin:** szívbetegek kezelésére alkalmazott gyógyszer

- **dabigatrán:** véralvadásgátló gyógyszer
- **kolchicin:** köszvényes rohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **pravasztatin, rozuvasztatin:** a megemelkedett koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek
- **metotrexát:** súlyos ízületi gyulladás, rák és a pszoriázis bőrbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **szulfaszalazin:** súlyos bélgyulladás és reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **efavirenz, etravirin:** HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **modafinil:** a narkolepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **boszentán:** pulmonalis hypertonia (magas vérnyomás a tüdőerekben) kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **nafcillin:** bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **alfentanil, fentanil:** fájdalomcsillapítók
- **kinidin:** szívritmuszavar kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **ciklosporin, szilrolimusz, takrolimusz:** az immunrendszer elnyomására alkalmazott gyógyszer

Az étel és ital hatása az Alunbrig-re

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

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az Alunbrig laktózt tartalmaz

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

Az Alunbrig nátriumot tartalmaz.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Alunbrig filmtablettát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag:

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

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

Kezelési kezdőcsomag

Az Alunbrig-kezelés ideje alatt kezelőorvosa kezelési kezdőcsomagot írhat fel. A kezelés megkezdéséhez segítséget nyújtó kezelési kezdőcsomag egy külső dobozból áll, amelynek két belső kartonja van és a következőket tartalmazzák:

- 7 db Alunbrig 90 mg-os filmtabletta
- 21 db Alunbrig 180 mg-os filmtabletta

A szükséges adag fel van tüntetve a kezelési kezdőcsomagon.

Az alkalmazás módja

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

Ne nyelje le a tartályban található nedvességmegkötő betétet.

Ha az előírtnál több Alunbrig filmtablettát vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Alunbrig filmtablettát

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

Ha idő előtt abbahagyja az Alunbrig szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- **magas vérnyomás**
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnél fejfájás, szédülés, homályos látás, mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés jelentkezik.
- **látásproblémák**
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben látási problémái vannak, pl. szikralátás, homályos látás, illetve fény hatására jelentkező szemfájdalom. Kezelőorvosa felfüggesztheti Önnél az Alunbrig-kezelést, és szemész szakorvoshoz utalhatja be Önt.
- **vérvizsgálattal kimutatott emelkedett kreatin-foszfokináz-aktivitás** – az izmok, így pl. a szívizmok lebomlását jelezheti. Tájékoztassa kezelőorvosát a megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalomról, izomérzékenységről vagy izomgyengeségről.
- **vérvizsgálattal kimutatott emelkedett amiláz- vagy lipázaktivitás** – a hasnyálmirigy gyulladását jelezheti
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a has felső részén fájdalmat érez, hasi fájdalomra étkezés hatására súlyosbodik és hátába sugárzik, testtömege csökken vagy hányingere van.
- **vérvizsgálattal kimutatott emelkedett májenzim-aktivitás**
[glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, aszpartát-aminotranszferáz/ ASAT) vagy glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, alanin-aminotranszferáz/ ALAT)] – a májsejtek károsodását jelezheti. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyomortájék jobb oldalán fájdalmat érez, ha bőrének vagy a szemfehérjének sárga elszíneződését észleli, vagy sötét színű a vizelete.
- **emelkedett vércukorszint**
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben nagyon szomjasnak érzi magát, gyakrabban kell vizelnie, étvágya fokozódik, émelyeg, gyenge és fáradt, vagy zavartnak érzi magát.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önnél a következő mellékhatások valamelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (pneumónia)
- megfázásszerű tünetek (felső légúti fertőzés)
- vérvizsgálattal kimutatott csökkent vörösvértestszám (anémia)

- csökkent fehérvérsejtszám (neutrofil és limfocita), az aktivált parciális tromboplasztin idő által kimutatott megnövekedett véralvadási idő
- a véralvadást jellemző, aktivált parciális tromboplasztin idő megnyúlása, ami megemelkedett véralvadási időt jelez
- a vérvizsgálatok a következők emelkedett szintjét mutathatják:
 - inzulin
 - kalcium
- a vérvizsgálatok a következők csökkent szintjét mutathatják:
 - foszfor
 - magnézium
 - nátrium
 - kálium
- étvágycsökkenés
- fejfájás
- zsibbadás, bizsergés, szúró fájdalom, gyengeség vagy fájdalom a kezekben vagy a lábakban (perifériás neuropátia)
- szédülés
- köhögés
- légszomj
- hasmenés
- hányinger
- hányás
- hasi fájdalom
- székrekedés
- a száj és az ajkak gyulladása (sztomatitisz)
- vérvizsgálattal kimutatott emelkedett alkalikus-foszfataz-aktivitás – a szervek nem megfelelő működését vagy sérülését jelezheti
- kiütés
- bőrviszketés
- ízületi és izomfájdalom (beleértve az izomgörcsöket is)
- vérvizsgálattal kimutatott emelkedett kreatininszint – a vesekárosodást jelezheti
- fáradtság
- felgyülemlett folyadék miatt létrejött szöveti duzzanat
- láz

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérvizsgálattal kimutatott alacsony vérlemezkeszám, ami megnövelheti a vérzések és a véraláfutások kockázatát
- álmatlanság (inszomnia)
- memóriazavar
- ízérzékelés zavara
- a szív kóros elektromos aktivitása (elektrokardiogram QT-távolság megnyúlás)
- szapora szívverés (tahikardia)
- szívdobogásérzés
- szájszárazság
- emésztési zavar
- fokozott bélgázképződés
- vérvizsgálattal kimutatott emelkedett laktát-dehidrogenáz-aktivitás – a szövetek lebomlását jelezheti
- vérvizsgálattal kimutatott emelkedett bilirubinszint
- száraz bőr
- mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom
- fájdalom a karokban és a lábakban
- izom- és ízületi merevség
- mellkasi fájdalom és diszkomfortérzés

- fájdalom
- vérvizsgálattal kimutatott emelkedett koleszterinszint
- testtömegcsökkenés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Alunbrig filmtablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Alunbrig?

- A készítmény hatóanyaga a brigatinib.
30 mg brigatinibet tartalmaz 30 mg-os filmtablettánként.
90 mg brigatinibet tartalmaz 90 mg-os filmtablettánként.
180 mg brigatinibet tartalmaz 180 mg-os filmtablettánként.
- Egyéb segédanyagok: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium (A-típusú), hidrofób koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum, makrogol, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (lásd még a 2. pontot: „Az Alunbrig laktózt tartalmaz” és „Az Alunbrig nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Alunbrig külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

Alunbrig 30 mg filmtabletta:

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

Alunbrig 90 mg filmtabletta:

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

Alunbrig 180 mg filmtabletta:

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

Az Alunbrig kartondobozba csomagolt műanyag fóliacsíkokban (buboréksomagolás) kapható:

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

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

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

Ne vegye ki a tartályból a nedvességmegkötő betétet.

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánia

Gyártó

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
Írország

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

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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